

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای عمومی

عنوان

بررسی تأثیر میدان الکترومغناطیسی (EMF) پری و پست ناتال بر اضطراب در موش صحرایی نر
تولد یافته بالغ

استاد راهنما

جناب آقای دکتر محمد صوفی آبادی

اساتید مشاور

جناب آقای دکتر محمد حسین اسماعیلی

نگارش

عبدالرئوف صالحی پور

دی ۱۳۹۷



شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم .

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم

به محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت آمیزی که در دوران مختلف زندگی ام

انجام داده اند و بامهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند.

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد صوفی آبادی به عنوان استاد راهنما که همواره نگارنده را مورد لطف و محبت خود قرار داده اند، کمال تشکر را دارم.

از استاد گرامیم دکتر محمد حسین اسماعیلی بسیار سپاسگذارم چرا که بدون رهنمودهای ایشان انجام این کار بسیار مشکل می نمود.

چکیده فارسی:

عنوان: بررسی تأثیر میدان الکترومغناطیسی (EMF) پری و پست ناتال بر اضطراب در موش صحرایی نر تولد یافته بالغ

زمینه و هدف: عوامل محیطی مختلف می تواند اثر سوء بر ساختار و عمل سیستم عصبی جنین و کودکان داشته باشد. دراین مطالعه تجربی تأثیر میدان الکترومغناطیس، در دوران جنینی و نوزادی بر میزان اضطراب در موش صحرایی نر بالغ تولد یافته با مدل ماز بعلاوه ای مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این پژوهش ۴ گروه از موش صحرایی ماده بارد از نژاد ویستار وارد مطالعه شدند: شامل گروه کنترل که دوره طبیعی بارداری را پشت سر گذاشتند و گروهی که از روز هفتم بعد از تولد بمدت یکماه در معرض امواج الکترومغناطیسی قرار گرفتند و گروهی که هم در دوره بارداری و هم نوزادی امواج الکترومغناطیسی (روزانه ۴ ساعت با شدت ۰.۵ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز)، دریافت کردند. سپس میزان اضطراب در حیوانات نر در ۲ ماه پس از تولد با استفاده از دستگاه ماز بعلاوه ای مرتفع مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان داد که میانگین درصد تعداد ورود به بازوی باز و مدت حضور در آنها در نوزادان تولد یافته نر از مادرائی که در دوران حاملگی و یا هم در دوره بارداری و هم نوزادی در معرض امواج الکترومغناطیسی قرار داشتند نسبت به گروه کنترل به صورت معنی دار کاهش و مدت حضور را بازوی بسته ماز افزایش می یابد ($P < 0.05$). بین گروهی که فقط بصورت پری ناتال در معرض میدان الکترومغناطیسی بودند با گروهی که هم در دوره بارداری و هم نوزادی امواج الکترومغناطیسی دریافت کردند تفاوت معنی درای وجود نداشت.

نتیجه گیری: برطبق این یافته ها قرارگیری معرض امواج الکترومغناطیسی بویژه در دوران جنینی موجب افزایش اختلالات اضطرابی فرزندان می شود و احتمالاً ممکن است استرس دوران جنینی اثرات مشابهی هم در مورد انسان داشته باشد که نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است.

واژه های کلیدی: میدان الکترومغناطیسی، دوران جنینی، دوران نوزادی، اضطراب، موش صحرایی.

فهرست مطالب

فصل اول.....	۷
۱-۱ مقدمه و بیان مسئله.....	۸
۱-۱-۱ تعریف اضطراب.....	۸
۱-۱-۲ انواع اختلالات اضطرابی.....	۹
۱-۱-۳ علایم اضطراب.....	۹
۱-۱-۴ درمان اختلالات اضطرابی.....	۱۰
۱-۱-۵ استرس و اثرات آن بر بدن.....	۱۱
۱-۱-۶ مسیر های پاسخ به استرس در بدن.....	۱۱
۱-۱-۷ تطابق در پاسخ به استرس.....	۱۳
۱-۱-۸ تاثیر استرس بر هیپوکامپ.....	۱۴
۱-۱-۹ اهمیت دوران بارداری.....	۱۴
۱-۱-۱۰ اثرات سوء امواج الکترومغناطیس.....	۱۶
۱-۱-۲۱ مروری بر متون و تحقیقات انجام شده.....	۲۱
فصل دوم.....	۳۳
۳-۱ مواد و روش های مورد استفاده.....	۳۶
۳-۱-۱ وسایل و مواد مورد نیاز برای اتاق حیوانات.....	۳۶
۳-۱-۲ وسایل و مواد مورد نیاز برای انجام آزمون.....	۳۶
۳-۲ محل و نحوه انجام آزمایش.....	۳۸
۳-۳ نحوه بررسی.....	۳۸
۳-۴ محاسبات آماری.....	۳۹

۳-۶ متغیرها	۳۹
۳-۷ محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات	۳۹
۳-۸ ملاحظات اخلاقی	۳۹
فصل چهارم	۴۰
۴-۱ مقایسه تعداد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه	۴۱
۴-۲ مقایسه تعداد ورود به بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه	۴۲
۴-۳ مقایسه مدت حضور در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه	۴۳
۴-۴ مقایسه مدت حضور در بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه	۴۴
۴-۵ مقایسه درصد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه	۴۵
۴-۶ مقایسه درصد حضور در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه	۴۶
فصل پنجم	۴۷
۵-۱ بحث	۴۸
۵-۲ نتیجه گیری	۵۴
۵-۳ پیشنهادات	۵۴
فصل ششم	۵۵
منابع	۵۵
خلاصه انگلیسی	۶۳

فصل اول

بیان مساله

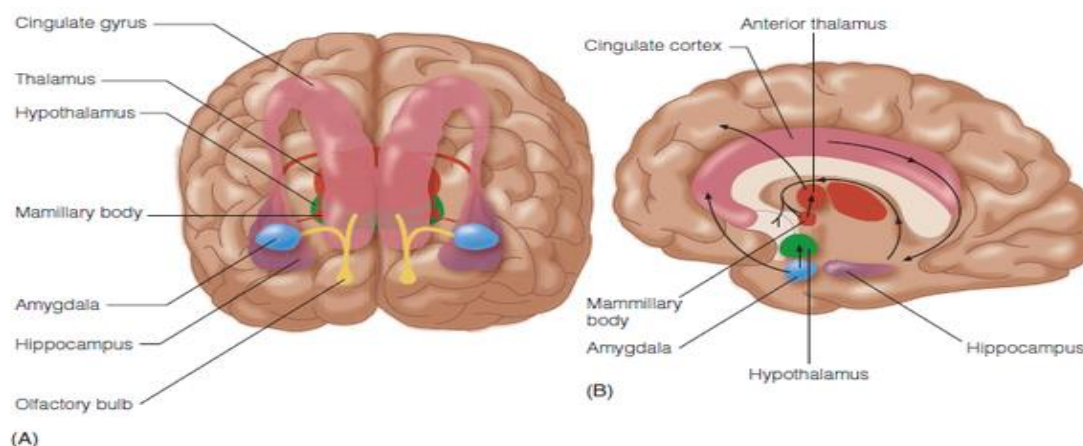
و

بررسی متون

۱-۱ مقدمه و بیان مسئله

۱-۱-۱ تعریف اضطراب

اضطراب یک واکنش طبیعی به استرس است که فرد را آماده مقابله با شرایط دشوار می کند. لذا اضطراب به منزله بخشی از زندگی هر انسان، در همه افراد وجود دارد و در حد اعتدال آمیز به عنوان نوعی پاسخ سازش یافته تلقی می شود اضطراب وابسته به زمان نیست و تجربه آن از ابتدای تولد شروع و همواره در خلال زندگی ادامه دارد و با تمام تجربه های جدید هر فرد مانند ورود به مدرسه، شغل یا هر موقعیت جدید ایجاد می شود (۱). در صورت مزمن شدن و افزایش شدت علائم اضطرابی ممکن است فرد دچار اختلالات اضطرابی شود. طبق تعریف علمی، اختلالات اضطرابی با احساس ترس و اضطراب بیش از حد همراه هستند که در عملکرد فرد اختلال ایجاد می کنند عوامل مختلف زیست شناختی، جسمانی، محیطی، اجتماعی و ژنتیکی در پیدایش اختلالات اضطرابی نقش دارند (۲). تصور می شود علائم بیماری های اضطرابی ثانویه به عدم تعادل مراکز احساسی^۱ مغز به نام سیستم لیمبیک ایجاد می شوند. هیپوکامپ به عنوان بخشی از سیستم لیمبیک نقش مهمی در کنترل رفتارهای هیجانی مثل ترس و اضطراب دارد (۳). (شکل ۱-۱).



شکل (۱-۱): سیستم لیمبیک مغز.

¹ Emotional

۱-۱-۲ انواع اختلالات اضطرابی

طبق طبقه بندی ارائه شده در DSM-5 اختلالات اضطرابی شامل موارد زیر می باشند (۲):

- اختلال اضطراب جدایی
- لالی انتخابی^۲
- فوبیاهای خاص
- اختلال اضطراب اجتماعی
- اختلال وحشت زدگی یا پانیک
- آگورفوبیا
- اختلال اضطراب تعمیم یافته یا جنرالیزه
- اختلال اضطراب ناشی از مواد یا داروها
- اضطراب به علت بیماری مدیکال دیگر

۱-۱-۳ علایم اضطراب

اضطراب اغلب با علائم فیزیکی خاص مرتبط با حالت تحریک خودبخودی و فعال شدن سیستم عصبی اتونوم، مانند عرق کردن، سرگیجه و تنگی نفس، یا شکایت های جسمی عمومی مانند بیخوابی، بی حسی و درد های عضلانی همراه است. سن شروع اختلالات اضطرابی بسته به نوع اختلال متفاوت است. اختلال اضطراب جدایی و فوبیاهای خاص در دوران کودکی شروع می شوند، با سن متوسط شروع ۷ سال، به دنبال آن اختلال اضطراب اجتماعی (۱۳ سال)، آگورفوبیا بدون حملات هراس (۲۰ سال) و اختلال هراس (۲۴ سال) است (۴). اختلال اضطراب تعمیم یافته ممکن است حتی بعد از زندگی شروع شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که پس از سن ۵۰ سالگی، اختلالات اضطرابی به جز اختلال اضطراب تعمیم یافته روند رو به کاهش دارند (۵).

² Selective mutism

در اختلال اضطراب جدایی فرد به دلیل جدا شدن از خانه یا از کسانی که به آن‌ها دلبستگی و وابستگی عاطفی دارد دچار پریشانی، نگرانی و اضطراب شدید می‌شود (۲). لالی انتخابی به صورت شکست مداوم در صحبت کردن در شرایط اجتماعی که انتظار می‌رود فرد بتواند صحبت کند (به عنوان مثال، مدرسه) تظاهر می‌یابد (۲). فوبیاهای خاص محدود به شرایط منحصر به فرد و محدود هستند و اغلب به حیوانات یا سایر پدیده‌های طبیعی مربوط می‌شود (۲). در اختلال اضطراب اجتماعی، بیماران از موقعیت‌هایی که در آن در مرکز توجه هستند و ممکن است مورد انتقاد قرار بگیرند، مثل سخنرانی عمومی، بازدید از مقامات، مکالمات با کارفرمایان و یا افرادی که از جنس مخالف هستند، هراس دارند (۲). اختلال پانیک به صورت حملات اضطرابی با شروع ناگهانی، با تظاهرات فیزیکی اضطراب (به عنوان مثال، تپش قلب، عرق کردن، لرزش، خشکی دهان، تنگی نفس، احساس خفگی، درد قفسه سینه، درد شکم، احساس عدم واقعیت، پarestزی، و غیره) است. حملات هراس می‌تواند خود به خودی رخ دهد (۲). آگورفوبیا: یک اختلال اضطرابی است که علائم اضطراب در شرایطی که فرد محیط را نا امن می‌داند و راه فرار آسانی ندارد بروز می‌کند. این شرایط می‌تواند شامل فضاهای باز، حمل و نقل عمومی، مراکز خرید، و یا صرفاً خارج از منزل باشد. در اختلال اضطراب تعمیم یافته بیماران از علائم اضطراب اجتماعی (لرز، تب و تپش قلب، سرگیجه، تهوع، تنش عضلانی و غیره) و از علائم روانی مانند اختلال تمرکز، نگرانی، بی‌خوابی و نگرانی مداوم رنج می‌برند (۲).

۱-۴-۱ درمان اختلالات اضطرابی

انتقال دهنده‌های عصبی متعددی نقش در حالت نرمال و در حالات اضطراب پاتولوژیک بازی کند. هر یک از این سیستم‌ها یک هدف بالقوه برای مداخله دارویی است (۶). به طور کلی برای درمان اختلالات اضطرابی از دارودرمانی به همراه روان درمانی استفاده می‌شود. داروهای ضد افسردگی، داروهای انتخابی در درمان اختلالات اضطرابی هستند، به ویژه عوامل جدیدتر که دارای ایمنی و اثرگذاری بیشتر نسبت به داروهای ضدافسردگی سه حلقوی قدیمی (TCA) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین می‌باشند (۶). داروهای ضد

افسردگی قدیمی مانند TCAS و مهارکننده های مونوآمین اکسیداز نیز در درمان بعضی از اختلالات اضطرابی موثر هستند. رفتار درمانی و درمان شناختی رفتاری (CBT) اثرات مفیدی را در مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده نشان داده اند. CBT کامپوتری در درمان پانیک و فوبیاهای اختصاصی توصیه شده است. روان درمانی پویا (یا درمان بینش گرایی) به عنوان یک درمان منحصر به فرد برای فوبیها مطرح است و امروزه معمولاً در مواردی که با اختلالات شخصیت همپوشانی دارند، استفاده می شود (۶). تصمیم گیری که در مورد درمان یا ترکیبی از گزینه های درمانی بستگی به مصاحبه دقیق و ارزیابی اهداف بیمار و آسیب شناسی دارد.

۱-۵ استرس و اثرات آن بر بدن

عوامل استرس زا از جمله استرس های فیزیکی، شیمیایی، فیزیولوژیکی و روانی می توانند موجب بروز پاسخ های مختلف فیزیولوژیک و بیوشیمیایی گردند (۹). عوامل استرس زا می توانند شدید و کوتاه مدت (حاد^۳) و یا به صورت طولانی اما با شدت کمتر (مزمن^۴) ایجاد شوند. حیواناتی که در معرض استرس اجباری قرار گیرند علائمی نظیر اختلال در خواب و خوردن، زخم معده و کاهش ایمنی را نشان می دهند. این پدیده، بیماری های قلبی و سایر بیماری ها را افزایش می دهد (۱۰).

۱-۶ مسیر های پاسخ به استرس در بدن

پاسخ به استرس با پردازش اطلاعات مربوط به محرک های خارجی در سیستم عصبی مرکزی شروع می شود. پاسخ اولیه به این محرک به گونه ای سازمان بندی میشود که بقای موجود زنده حفظ شود (۱۱). این پاسخ های هماهنگ شده که بعنوان پاسخ استرسی شناخته شده اند شامل تغییرات رفتاری، عملکردی، اتونومیک و ترشح چندین هورمون است.

^۳-Acute

^۴-Chronic

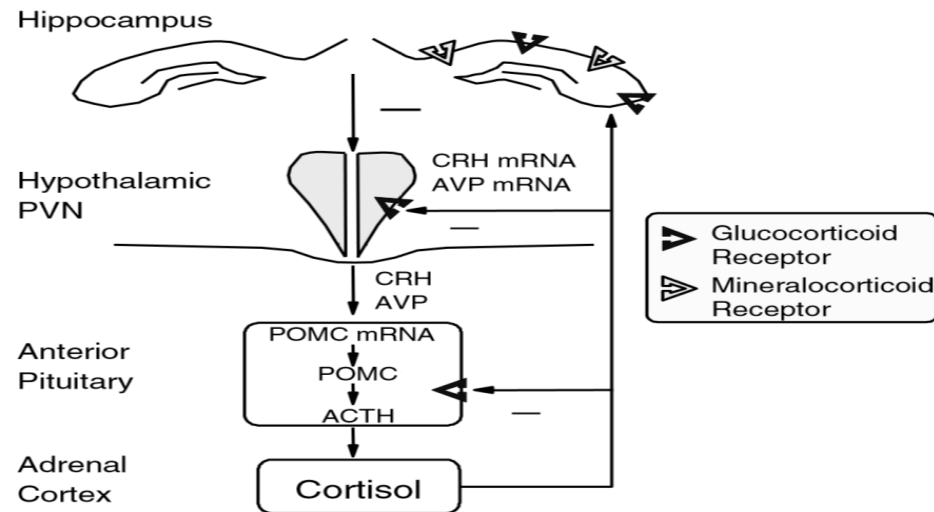
بطور خلاصه استرس دو مسیر ارتباطی بین مغز و محیط را از طریق مکانیسم های عصبی و آندوکرینی درگیر می کند. دو مسیر اصلی فیزیولوژیک در پاسخ به استرس فعال هستند: سیستم عصبی اتونوم (ANS) و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA). هر دو سیستم در جهت کنترل فیزیولوژیک رفتار و در پاسخ سریع به عوامل استرس زا درگیر هستند (۱۲).

استرسورها سبب فعال شدن ترکیبات آندوکراین می گردند که شامل افزایش ترشح اپی نفرین از سیستم عصبی سمپاتیکی و بخش مرکزی غده آدرنال و همچنین سبب آزاد سازی هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) از هیپوتالاموس و ترشح وازوپرسین از نورون های هسته پاراونتریکولار در هیپوتالاموس به داخل گردش خون باب-هیپوتالاموس-هیپوفیز می شود. هورمون (CRH) در هیپوفیز قدامی منجر به ترشح و سنتز هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) می گردد. هورمون (ACTH) رها شده به خون به قشر آدرنال رسیده و ترشح انواعی از گلوکوکورتیکوئیدها از جمله کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در حیوانات را موجب می شود (۱۳). فیدبک گلوکوکورتیکوئید از راه گیرنده های گلوکوکورتیکوئید در سیستم لیمبیک و گیرنده های آن در PVN^۵ و هیپوفیز پیشین فعالیت محور HPA را کاهش می دهد (۱۴). مطالعات فیزیولوژیک نشان داده اند که در شرایط پایه ترشح گلوکوکورتیکوئید بصورت پالسی و وابسته به سیکل شبانه روزی می باشد اما در شرایط استرس این الگو تغییر نموده و ترشح این هورمون ها افزایش می یابد. این هورمون ها به دلیل لیپوفیل بودن قادرند که از سد خونی مغزی عبور نموده و بر عملکرد های عصبی و رفتاری تاثیر بگذارند (۱۰).

هورمون های آزاد کننده کورتیکوتروپین هماهنگ کننده پاسخ های ایمنی، رفتاری، اتونومیک و آندوکرینی به استرس است و همچنین به عنوان یک نورومدولاتور و نوروترانسمیتر در آمیگدال، هسته رافه، هیپوکامپ و لوکوس سرولئوس برای کامل کردن پاسخ های چند سیستمی به استرس عمل می کند بطور کلی

⁵-Paraventricular Nucleus

پاسخ استرس شامل افزایش توجه به محیط اطراف، افزایش ضربان قلب، فشار خون و سرعت تنفس و نیز افزایش فرایند های متابولیک می باشد(۱۵).



شکل (۱-۳): محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (kapoor et al.2006).

۱-۱-۷ تطابق در پاسخ به استرس

پروسه تطابق که پاسخ استرس را تحت پوشش قرار می دهد بطور کلی پاسخ آلوستاتیک نامگذاری شده است. مغز از طریق فعال کردن سلول های عصبی و آزاد کردن نوروترنسمیتر ها سبب آلوستازی^۶ به معنای کسب تعادل و ثبات داخلی می گردد. اگر پاسخ استرس نامناسب، بیش از حد و یا طولانی مدت باشد بهای تطابق ممکن است بیش از حد زیاد شود و منجر به شرایطی به نام بار آلوستاتیک^۷ گردد. در مجموع محتوای بار آلوستاتیک به تغییراتی منجر می شود که باعث فرسودگی مغز و بدن می گردد. مثال های فشار آلوستاتیک شامل تجمع چربی شکم، از دست دادن مواد معدنی استخوان و آتروفی سلول های عصبی در هیپوکامپ می باشد (۱۶).

⁶-Allostasis

⁷-Allostatic load

۸-۱-۱ ساختار های مغزی مرتبط با استرس

مدار های عصبی منتشر در مغز مشخص می کنند که چه عواملی تهدید کننده و بالقوه استرس زا هستند و نیز پاسخ های فیزیولوژیک رفتاری تطابقی با عامل آسیب رسان را تنظیم می کنند. این مدار ها شامل سیستم لیمبیک به ویژه هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پره فرونتال می باشند (۱۷، ۱۸).

۹-۱-۱ تاثیر استرس بر هیپوکامپ

استرس طولانی مدت باعث تغییر در ساختار و عملکرد مغز می شود. در میان نواحی مختلف مغز، هیپوکامپ به میزان زیادی مستعد تغییرات ناشی از استرس می باشد. هیپوکامپ ساختاری در لب تمپورال میانی است که با حافظه توصیفی در ارتباط است (۱۹). این ناحیه یک ساختار دینامیک است و عوامل محیطی، رفتاری، آندوکرینی و فارماکولوژیک بر آن اثر می گذارند (۲۰).

استرس و تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، باعث بروز اختلال در پلاستیسیته این ساختار می شوند. هیپوکامپ عملکرد های نباتی و اوتونومیک را نیز تنظیم می کند و بر محور HPA اثر مهاری دارد (۲۱). استرس تغییرات فرا ساختاری در هیپوکامپ ایجاد می کند که شامل کاهش حجم سلول ها، تخریب و نامنظم شدن غشاء سلول، چروکیدگی غشاء هسته، کاهش تراکم شبکه آندوپلاسمیک، وزیکوله شدن میتوکندری و تخریب تیغه های میتوکندری می باشد (۲۲). اختلال حافظه ناشی از هیپرتیروئیدی در حیوانی که در شرایط استرس مزمن باشد شدیدتر است. مطالعه انجام شده روی هیپوکامپ، کاهش سطح پروتئین های مسیر سیگنالینگ مرتبط با حافظه مانند CAM KII را در شرایط استرس زا نشان داده است (۲۳). در واقع هیپوکامپ اولین منطقه ای است که علاوه بر هیپوتالاموس به عنوان بافت هدف استرس و گلوکوکورتیکوئیدها شناخته شده است. هیپوکامپ غنی از رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی و مدیاتورهای دیگر استرس است که می توانند پروسه های شناختی را افزایش دهند، بر خلق و انگیزه تاثیر گذارند و تحریک پذیری نورونی و حفاظت آنرا تسریع کنند. همچنین این مدیاتورها می توانند تحت شرایط استرس مزمن اثرات مخربی بر هیپوکامپ داشته باشند (۲۴).

آسیب به هیپوکامپ از نوعی واکنش زنجیره ای یا حلقه بازتابی حاصل می شود. چرخه وقتی آغاز می شود که گلوکوکورتیکوئیدها از غدد فوق کلیه به خون آزاد می شوند. هیپوکامپ ظرفیت بالایی از گیرنده ها را برای گلوکوکورتیکوئیدها دارد و تحت شرایط نرمال تولید هورمون های استرس را تنظیم می کند. در نتیجه آسیب، هورمون های استرس در سطوح افزوده ترشح و منجر به آسیب بیشتر به هیپوکامپ می شود (۲۵).

هیپوکامپ بطور آناتومیکی و عملکردی با آمیگدال مرتبط است (۲۶). همچنین سیستم لیمبیک با قسمت های دیگر مغز مثل هیپوتالاموس و قشر مغز به وسیله قشر پره فرونتال در ارتباط است. آمیگدال متشکل از هسته های مجزا است که در شناسایی و پاسخ به عوامل تهدید زا در محیط، همچنین در تشکیل خاطرات توام با هیجانات نقش مهمی دارد (۲۷).

کمپلکس هسته قاعده ای-جانبی آمیگدال با نواحی قشری و زیر قشری دخیل در پردازش اطلاعات مرتبط با استرس، هیپوکامپ و قشر پره فرونتال در ارتباط هستند. قشر پره فرونتال در عملکردهای شناختی عالی تر و در تنظیم پاسخ های مرتبط با استرس و مقابله با عملکرد مناطق ساب کورتیکال لیمبیک از جمله آمیگدال، هیپوکامپ و هیپوتالاموس نقش دارد (۲۸). تحت شرایط استرس زا فعالیت آمیگدال و دیگر نواحی ساب کورتیکال باعث بروز اختلال در تنظیمات پره فرونتال می شود. نشان داده شده است که در اثر استرس مزمن کمپلکس نورونی و ارتباطات سیناپسی در پره فرونتال کاهش می یابد (۲۹). بطور کلی سیستم لیمبیک در مغز در اعمال متنوع شناختی و عاطفی درگیر تنظیم تطابقی پاسخ به استرس نقش دارد و وقتی پاسخ به استرس با شکست مواجه می شود، این مناطق مغز شامل هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پره فرونتال تغییرات بارزی را نشان می دهد (۳۰). مطالعات جدید نشان می دهد میانسالان با سطوح زیاد کورتیزول در تست حافظه ضعیف عمل می کنند و قسمت هیپوکامپ مغز آنها کوچکتر است (۳۱). حتی استرس کوتاه مدت که تنها چند ساعت طول بکشد نیز می تواند به سلول های مغزی در مناطقی که در یادگیری و حافظه نقش دارند آسیب بزند (۳۲).

استرس و تنش عصبی سبب می شود که یکی از پروتئین های مهم منطقه هیپوکامپ کاهش یابد، این پروتئین سیناپتوفیزین نام دارد. این پروتئین برای سنجش چگونگی ارتباط سلولهای مغزی با دیگر مناطق بکار می رود و هر قدر میزان این پروتئین کمتر باشد نشان دهنده کاهش فعالیت مغزی است و این کاهش در موش های پیر بیشتر از موش های جوان است (۳۳).

۱-۱-۱۰ اثرات استرس در دوران بارداری

تولد نوروں ها و مهاجرت آنها به موقعیت مخصوص در مغز و تثبیت آنها و برقراری اتصالات سیناپسی به طور مشخص در دوران جنینی اتفاق می افتد. استرس های محیطی در طی حاملگی می تواند یک فشار زیاد بر تکامل مغز اعمال کند و بدین وسیله به طور چشمگیری در ایجاد بیماری های دوران بعدی زندگی موثر باشد. بعلت وجود ساختار جفت، توسعه جنین در یک محیط مصون در بدن مادر صورت می گیرد. در واقع جفت علاوه بر اینکه اتصال ساختمانی است یک اتصال شیمیایی نیز محسوب می شود که توسعه جنین را از هر خطری که ممکن است در محیط مادری به وجود آید دور نگاه می دارد. با این حال، مانع جفت می تواند تحت تاثیر هورمون های استرس و سیتوکینین های مادری به خطر بیافتد. مواجه شدن زنان باردار با استرس های فیزیکی و روحی می تواند بر یاد گیری، حافظه، اختلالات رفتاری و خلقی فرزندان موثر باشد. همچنین استرس بارداری موجب کاهش وزن نوزادان متولد شده، افزایش اضطراب و اختلالات خواب و بروز رفتارهای شبه افسردگی در بزرگ سالی می شود. مطالعات نشان می دهد که استرس جنینی محور HPA را مجددا برنامه ریزی می کند و سبب افزایش ترشح پایه ای هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی وابسته به استرس می شود. دوباره برنامه ریزی شدن محور HPA منجر می شود به کاهش فعالیت حفاظتی بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز مربوط به جفت که جنین را از گلوکوکورتیکوئید های مادری محافظت می کند (۳۴). تغییر در تنظیم فعالیت محور HPA در سراسر زندگی افراد بالغ تاثیر گذار است و منجر به تغییر در بافت های قرار گرفته در معرض گلوکوکورتیکوئید آندوژنیک می گردد. افزایش طولانی مدت کورتیزول پلاسمای جنینی وابسته است با تصلب

شرائین، نقص ایمنی، اضطراب و اختلالات شناختی و همینطور افزایش سطح کلسترول و ایجاد دیابت در دوران بزرگسالی. همینطور ممکن است در سطح سیستم عصبی مرکزی، تغییراتی را بر روند رشد و توسعه هیپوکامپ داشته باشد. طبق مطالعات استرس مادری به تغییرات قلبی-عروقی و آندوکرینی سنگین و متعدد در مادر منجر می شود. این تغییرات شامل افزایش غلظت ACTH پلازما، بتآندورفین و گلوکوکورتیکوئید و کاتکول آمین ها می باشد. اگر چه همانطور که ذکر شد جفت به عنوان یک مانع برای تعداد بسیاری از فاکتور های مادری عمل می کند، اما تعداد زیادی از این فاکتورها به جنین وارد خواهند شد. بنابر این ممکن است بطور غیر مستقیم از طریق تغییر در عملکرد جفت در جنین اثر بگذارند. برای مثال گلوکوکورتیکوئید مادری احتمالاً تولید هورمون های آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) را به وسیله جفت تحریک می کنند و سبب فعال شدن محور HPA جنین می گردد. افزایش غلظت کاتکول آمین مادری منجر به انقباض رگ های خونی جفت می گردد و ممکن است به هیپوکسی جنین منجر شود که خود ممکن است به فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیکی جنین منجر گردد. سیستمی که نشان داده شده به وسیله محیط اولیه جنینی برنامه ریزی می شود (۳۵).

برنامه ریزی سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم های نوروترنسمیتر در مغز سرانجام منجر به تغییر پاسخ های فیزیولوژیکی به استرس در فرزند خواهد شد. همانطور که دیگر فاکتور ها بی شک مهم هستند اما گلوکوکورتیکوئید ها عاملی مهم برای ایجاد اثرات استرس بارداری بر عملکرد HPA و رفتارهای بعد از تولد اند. کورتیکوسترون پلاسمای مادر و جنین بطور قابل توجهی بعد از استرس مادری در رت افزایش می یابد. مطالعات ثابت کرده اند که بیشترین انتقال گلوکوکورتیکوئید ها از طریق جفت در جنین های ماده اتفاق می افتد. بدین ترتیب اثرات استرس بر زاده های ماده بیشتر است تا زاده های نر. در موشهایی که استرس پیش از تولد دیده اند به علت کاهش رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی و اویپوئیدی، فیدبک مهاری هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین تضعیف شده و سطح کورتیکوسترون پلاسمایی بالا می رود، از این رو در سازش با محیط جدید خود ضعف نشان می دهند. در هفته آخر بار داری بخش های مختلف مغز جنین سازماندهی پیدا کرده و عملکرد سیستم

HPA تکمیل می گردد. در مادران باردار در معرض استرس میزان پروتئین متصل به کورتیکوسترون (GBG) کاهش یافته و باعث افزایش فیدبک (CRH) می شود که نتیجه آن افزایش کورتیکوسترون آزاد است (۳۵).

نورون های مغزی جنین در اثر استرس مادر دچار تغییرات نوروتوکسیک می شوند. نورون های هسته پاراونتریکولار در گروه استرسی کوتاه ترند (۳۵). هورمون های ترشح شده در هنگام استرس متابولیسم را افزایش داده و میزان مواد غذایی در دسترس جنین را کم میکند که این خود می تواند دلیلی بر کاهش تکوین جنین این مادران باشد (۳۶). محققان بر این باورند که افزایش کورتیکوسترون در اثر استرس در موش های باردار سبب بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی عصبی موش شده، این عقب ماندگی رشدی در نواحی مختلف از جمله دستگاه لیمبیک گزارش شده است (۳۷). هرگونه افزایش در سطح کورتیکوسترون پلاسمای خون مادر می تواند باعث افزایش بیشتر سطح این هورمون در جنین شود. از آنجا که این هورمون دارای اثرات بسیار گسترده در تکثیر و مهاجرت سلول است، افزایش بیش از حد آن سبب تکثیر بیش از حد سلول ها و اختلال رشد آنها و نیز به تاخیر افتادن مهاجرت سلول ها در طی تکامل جنین می گردد (۳۵).

استرس در طی بارداری در موش های صحرایی بارور سبب کاهش تعداد سلول های هرمی CA3 در هیپوکامپ گردیده اما بر روی وضعیت سلول های CA1 هیپوکامپ تاثیری ندارد (۳۸). فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF^۸) عضوی از خانواده نوروتروفین هاست که این خانواده گروهی از فاکتورهای رشد پلی پپتیدی هستند (۳۹). نوروتروفین ها رسپتور تروپومیزین کیناز با تمایل بالا (TrKB) را فعال می کنند. BDNF اثرات خود را از طریق تاثیر بر بقاء و رشد عصبی با فعال کردن گیرنده بتاتیروزین کیناز در نورون ها و سلول های گلیال انجام می دهد. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده که استرس با کاهش میزان BDNF ارتباط دارد و کاهش در میزان حمایت کننده های نوروتروفیک باعث بروز آتروفی در هیپوکامپ و احتمالاً سایر قسمت های مغز از جمله قشر میانی فرونتال شود. BDNF انتقال سیناپسی و فعالیت های وابسته به پلاستیسیته را تنظیم و

⁸-Brain-derived neurotropic factor

LTP را القاء می نماید (۴۰). استرس باعث بروز تغییرات ساختاری نورون ها در طی تکامل مغز شده و آتروفی آنرا سبب می شود. همچنین می تواند باعث کاهش ارتباطات طبیعی، سائز هیپوکامپ و عملکرد شناختی آن شود. بیان BDNF در طی دو هفته اول از دوره جنینی در موش فعال و ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تولد به بالاترین سطح خود در هیپوکامپ می رسد. BDNF حیات نورون ها را از طریق اتصال به گیرنده TrKB افزایش می دهد ولی استرس دوران جنینی الگوی ارتباطی این مسیر سیگنالینگ را تغییر می دهد (۴۱).

۱-۱-۱۱ اثرات سوءامواج الکترومغناطیسی (EMF)

با پیشرفت و صنعتی شدن زندگی و توسعه دستگاه ها و وسایل الکتریکی، تولید امواج الکترومغناطیسی در محیط زندگی انسانها روز به روز بیشتر می شود. خطوط انتقال برق، وسایل الکتریکی خانگی و مبدل های الکتریکی از منابع اصلی تولید میدان های الکترومغناطیسی می باشند. تا کنون تحقیقات متعددی در ارتباط با اثرات امواج الکترومغناطیسی بر روی سیستم عصبی انجام شده است. نتایج حاصل از تاثیر این امواج بر روی فعالیت های مغز از جمله کاهش حساسیت به محرک های حسی، تغییر در فعالیت بیوالکتریکی مغز و اختلال در پروسه های رفتاری و نیز ذخیره اطلاعات و کسب مهارت دارد (۴۲). میدان های الکترومغناطیسی ممکن است باعث اختلال سیگنال های انتقالی در غشاء سلولی (یون کلسیم)، اختلال در بیان ژنتیکی، مهار تکثیر سلولی، اختلال در ارتباطات بین سلولی، جهش ژنتیکی، تغییرات سیستم ایمنی و سیستم عصبی-هورمونی شوند که در نهایت منجر به سرطان، بیماری های عصبی و اختلالات تولید مثلی می شوند (۴۳). تحقیقات انجام شده نشان می دهد در رت هایی که با فرکانس های تتا تحت تابش امواج الکترومغناطیسی قرار داده شده بودند نشانه هایی از فراموشی مشاهده گردید (۴۴). نتایج حاصل از تحقیقات نشان می دهد که تابش امواج EM با فرکانس ۲۰ کیلوهرتز قبل از تولد به موش ها تاثیری بر وزن هیپوکامپ، کورتکس و سطح DNA در روز ۲۱ بعد از تولد ندارد، اما بعد از ۳۰۸ روز موجب کاهش مقدار DNA و افزایش فاکتور رشد (NGF)^۹ و فعالیت برخی آنزیم ها

^۹-Nerve growth factor

در مغز می گردد (۴۵). اخیراً گزارش شده است که با قرار دادن رت های باردار در میدان های الکترومغناطیسی نشانه هایی از اختلال در رفتار یادگیری نوزادان آنها در زمان بلوغ مشاهده گردید (۴۶). تعدادی مطالعات اشاره می کنند که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض میدان های الکترومغناطیسی با فرکانس پایین می تواند خطر بسیار قابل توجهی برای ابتلا به بیماری آلزایمر باشد (۴۷).

۱-۱۲ ناپایداری کروموزومی پس از رویارویی با میدان های الکترومغناطیسی

بسیاری مطالعات نشان می دهند که رویارویی با میدان های الکترومغناطیسی ناپایداری ژنوم را سبب می شوند. ناپایداری کروموزومی سبب ایجاد خطا در جدایی ژن های ال و ایجاد سلولهای نکروتیک و آپوپتوتیک در مغز و سلول های عصبی می گردد. از آنجا که آلزایمر بیماری خاص کهولت است که در آن سلول های مغزی دچار تغییر می گردند، در واقع سلولهای بنیادین عصبی ۱۰ هستند که دچار آسیب می شوند. جهش های ژنی در سلول های بنیادین عصبی و اجداد آنها، تعداد آنها را در مراحل مختلف رشد و نمو بافت عصبی کاهش می دهد و این جهش ها نقش مهمی را در برنامه ریزی عملکرد مغز بازی می کنند (۴۸).

۱-۱۳ اثرات سوء استرس بر سیستم عصبی

انواع استرس ها می توانند باعث تولید انواع رادیکال های آزاد در بدن شود. این رادیکال ها با پراکسید کردن اسیدهای چرب می توانند غشاءهای سلولی را تخریب و سبب رهایش آنزیم ها از بافتها گردند (۴۹-۵۱). استرس با اثر بر فیزیولوژی جانوران در حوزه های رشد و نمو و عملکرد محور HPA موجب رها شدن هورمون های استرس می گردد. به علاوه می تواند سبب افزایش تولید نیتريت اکساید (NO) در بافت مغز گردد، این افزایش ضمن اینکه به عنوان یک ژنوتوکسیک مطرح است، سبب سرکوب تستوسترون و بطور متقابل افزایش سطح کورتیکواستروئیدها می گردد (۵۲). استرس سبب اتروپی دندريت های رأسی سلول های کورتکس و پره فرونتال داخلی در رت گردد (۵۳).

¹⁰-Neural stem cell

محیط عامل بسیار مهم و مؤثری بر ارگانسیم می باشد. تجمع گاز، حرارت و رطوبت، کاهش دریافت و استفاده از غذا و همچنین مداخله در رشد همگی ناشی از افزایش اندازه و تراکم در محیط هستند. فعالیت فیزیکی نیز در اثر عدم تحرک محدود می شود. می تواند به عنوان استرس به روی احساس، اعمال مغزی و فعالیت های آندوکراین مؤثر باشد (۵۴). استرس بر عملکرد ارگان های مختلف تأثیرات منفی بر جای می گذارد. از جمله این اثرات می توان به کاهش تعداد و اندازه سلول های عصبی کورتکس و بخش فرونتال مغز اشاره کرد. این تأثیرات می تواند به دلیل رادیکال های آزاد تولید شده در پی قرار گیری حیوانات در معرض استرس باشد (۵۵).

۱-۲ مروری بر متون و تحقیقات انجام شده

مصرف داروها و تاثیر عوامل مختلف در دوران حاملگی می تواند بسیاری از فرایندها طبیعی فیزیولوژیک را در نوزادان تولد یافته تغییر دهد (۵۶). بنابراین شرایط نامساعد دوران بارداری می تواند بر ساختار و عملکرد مغز تاثیرگذار بوده و بر فرایندها و عمل سیستم عصبی پس از تولد مانند پاسخ به عوامل محرک سیستم عصبی و موجد تشنج و احتمالاً سیگنالینگ حس درد و یادگیری اثر بگذارد (۵۷). در تایید این مطالب، صادقیانی در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ای بر روی موش های صحرایی نشان داد که استرس دوران جنینی به صورت وابسته به جنس و وابسته به زمان تشنج ایجاد شده بوسیله پیلوکارپین را در موش های صحرایی ۱۹ روزه تشدید می کند و میزان کورتیکوسترون خون را هنگام استرس بیشتر بالا می برد (۵۸).

در مطالعه Iturra-Mena در سال ۲۰۱۸، اثرات فیزیولوژیک و رفتاری استرس دوران بارداری در زمان پیش از بلوغ رت های نر و ماده سنجیده شد. رت ها در روزهای ۱۴ تا ۲۱ دوران بارداری که زمان حساس تکامل مغز جنین است تحت استرس قرار گرفتند. موش های نر و ماده متولد در روز ۲۴ زندگی از نظر رفتارهای شبه اضطرابی و شبه افسردگی و همچنین تعاملات خود به خودی اجتماعی مورد ارزیابی قرار گرفتند. ما

همچنین رفتارهای مادرانه و ۲ نشانگر اضطرابی را ارزیابی شد که مقادیر پایه و پس از استرس حاد کورتیکواسترون سرم و افزایش وزن بدن. استرس پس از زایمان بر رفتار مادرانه تأثیری نگذاشت، در حالی که هر دو متولدین نر و ماده وزن گیری بیشتری داشتند. از سوی دیگر، سطوح پایین تر کورتیکواسترون پس از تحریک استرس حاد، و همچنین رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی، تنها در رت های نر تحت استرس در مقایسه با رت های نر کنترل مشهود بود (۵۹).

در مطالعه جدیدی و همکاران اثر میدان مغناطیسی کوتاه مدت (۵۰ هرتز و ۵ میلی تسلا) به مدت ۶ روز بر حافظه فضایی موش بررسی شد. برای بررسی حافظه مدل ماز T فضایی استفاده شد. موش در ۵ مرحله به فواصل حدود یک دقیقه در ابتدای ماز قرار گرفت و زمان حرکت موش تا رسیدن به محل غذا توسط یک کورنومتر اندازه گیری شد. برای ایجاد میدان مغناطیسی از یک سیم پیچ حلقوی با قطر داخلی ۸ سانتی متر و دارای ۸۵۰ دور سیم مسی استفاده شد. و حداکثر شدت میدان مغناطیسی در مرکز سیم پیچ با کمک یک دستگاه ۷ میلی تسلا کالیبره گردید. نتایج نشان داد که بین زمان بدست آمده کنترل با آزمایش، اختلاف معنی داری وجود نداشت. یافته های تحقیق نشان داد که اعمال میدان مغناطیسی کوتاه مدت احتمالاً اثری بر فرایند حافظه فضایی ندارد (۶۰). ولی در مطالعه دیگر جدیدی اثر میدان مغناطیسی کوتاه مدت با شدت های ۲ و ۸ میلی تسلا بر تثبیت حافظه در موش بزرگ آزمایشگاهی انجام گرفت. آموزش یادگیری فضایی حیوانات در ماز آبی موریس، طی یک روز، و در دو مرحله ۴ جلسه ای با ۳ دقیقه استراحت بین دو مرحله انجام گرفت. بلافاصله پس از پایان آموزش، حیوانات برای مدت ۲۰ دقیقه در میدان مغناطیسی با یک جریان ۵۰ هرتزی به شدت ۲ و ۸ میلی تسلا قرار گرفتند. آزمون ردیابی ۴۸ ساعت بعد از اجرای مراحل آموزش و قرار گرفتن در معرض جریان مغناطیسی و به مدت ۶۰ ثانیه انجام شد. نتایج تجزیه و تحلیل داده ها حاکی از آن بود که حیواناتی که در معرض تابش اشعه با شدت ۸ میلی تسلا قرار گرفته بودند در مقایسه با گروه کنترل، به طور واضحی مدت زمان کمتری در منطقه سکوگذرانده و دارای الگوی شنای متفاوتی بودند و تمایل زیادی برای یافتن سکو از خود نشان

ندادند. بنابر این یافته های این پژوهش نشان داد که میدان مغناطیسی کوتاه مدت ۵۰ هرتز در شدت ۸ میلی تسلا بر خلاف شدت ۲ میلی تسلا می-تواند موجب اختلال در عملکرد مرحله تثبیت حافظه فضایی شود (۶۱).

استفاده روزافزون از تلفن های همراه توسط کودکان، مسائل مربوط به اثرات میدان های الکترومغناطیسی (EMF) بر روی سیستم عصبی مرکزی را افزایش می دهد. در یک مطالعه مقدار استرس سلولی و پاسخ سلول گلیال مغز موش های صحرایی که بصورت حاد یک روز پس از تولد در معرض EMF یک بار به مدت ۲ ساعت سیگنال ۱،۸۰۰ مگاهرتز GSM در حد میانگین جذب ویژه مغز (SAR) در محدوده ۱،۷ تا ۲،۵ W / kg با موش های صحرایی شبه مواجهه مقایسه شدند. نتایج نشان داد که در معرض EMF بودن اثر قابل توجهی بر فراوانی HSC70، HSP60، racemase serine، انتقال دهنده های گلوتامات از جمله GLT1 و GLAST یا پروتئین اسید فیبریلیال اسید (GFAP) در عصاره های باقیمانده یا بافت های محلول ندارد.

همچنین هیچ گونه تفاوتی در مورفولوژی و یا توزیع سلول های میکروگلیال مشاهده نشد. بر اساس این نتایج هیچ شواهدی برای استرس حاد سلولی یا واکنش های گلیال پیدا نشد که نشان دهنده آسیب سلول های اولیه عصبی در حال رشد مغز در معرض سیگنال های ۱۸۰۰ مگاهرتز در محدوده SAR مورد استفاده در این مطالعه باشد (۶۲).

در مطالعه اختری و همکاران اثرات تابش مزمن میدان مغناطیسی بر حافظه و یادگیری فضایی و غیر فضایی و رفتارهای شبه اضطرابی بررسی شد. گروه های میدان به مدت ۴ هفته مداوم و متوالی شبانه روز در قفس های مخصوص کاملاً فایبرگلاس در محوطه میدان مغناطیسی یکنواخت (۱۰ یا ۱۰۰ میکروتسلا) زندگی کردند. پس از این مدت موش ها در آزمون های ماز بعلاوه ای شکل مرتفع و جعبه تاریک-روشن از نظر اضطراب و ماز آبی موریس و دستگاه احترازی غیر فعال از نظر حافظه فضایی و غیر فضایی آزمون شدند. یافته ها تفاوت معنی داری را در توانایی یادگیری و حافظه و رفتارهای شبه اضطرابی بین موش های کنترل و در معرض میدان نشان نداد. که نشان می دهند که احتمالاً تابش مزمن میدان الکترومغناطیسی ۱۰ یا ۱۰۰ میکروتسلا، با فرکانس ۵۰ هرتز به مدت اثری روی فعالیت های شناختی و شبه اضطرابی ندارد (۶۳).

نتایج مطالعات قبلی در مورد رفتار اضطراب و شناخت حیوانات آزمایشگاهی در معرض EMF متفاوت بوده است. بنابراین در یک تحقیق اثر EMF با فرکانس پایین به طور مداوم در طول دوره شش هفته به عنوان بخشی جدایی ناپذیر از سیستم نگهداری حیوانات خانگی، در قفس های جدید، بر روی رفتار شناختی و مرتبط با اضطراب موش، بررسی شد. در پایان مطالعه رفتار اضطراب با آزمون میدان باز و عملکرد شناختی با آزمون تشخیص رمان ارزیابی شد. نتایج نشان داد که در معرض مداوم EMF بودن هیچ اثر قابل اندازه گیری بر رفتار های ثبت شده ندارد (۶۴).

بر اساس نتایج برخی از مطالعات، میدانهای مغناطیسی قادرند بر روی احتمال بروز، افزایش و یا ایجاد استعداد بروز تشنج در افراد مؤثر باشند. در مطالعه کیانی و همکاران اثرات میدان مغناطیسی حاصل از جریان الکتریکی متناوب بر حملات تشنجی فراخوانده با پنتیلن تترازول بررسی شد. آزمایش در سه دوره زندگی (جنینی، نوزادی و پس از بلوغ) انجام شد. در آزمایش اول، گروههای تجربی در دوران جنینی روزانه به مدت نیم ساعت در معرض میدان مغناطیسی ۵۰ هرتز (Hz) با شدت ۵ و ۱۰ میلی تسلا (mt) و در آزمایش دوم از لحظه تولد روزانه نیم ساعت به مدت یک ماه در معرض میدان مغناطیسی با شدت ۵ mt و ۱۰ mt قرار گرفتند. رت ها در گروههای بالا پس از بلوغ تحت تزریقات سه مرحله ای PTZ (هر مرحله ۲۵ mg/kg)، با فاصله زمانی ۱۵ دقیقه قرار گرفتند. در آزمایش سوم، دو آزمون حاد و مزمن بر روی رت های بالغ نر انجام گرفت؛ در آزمون حاد رت های نر گروههای تجربی در حضور میدان ۵ mt و ۱۰ mt تحت تزریقات سه مرحله ای PTZ و در آزمون مزمن به مدت ۵ هفته (نیم ساعت در روز، ۴ روز در هفته) در معرض میدان مغناطیسی با شدت ۵ mt قرار گرفتند و پس از آن به همراه رت های گروه شاهد تحت تزریقات سه مرحله ای PTZ قرار گرفتند. در کلیه گروهها دوره تأخیری حملات حاصل از تزریقات PTZ بررسی شد. نتیجه این بود که بین هیچ یک از گروههای تجربی و شاهد در جهت تشنج زایی، افزایش شدت تشنج و افزایش استعداد بروز تشنج اختلاف معنی داری وجود نداشت. ولی شروع دوره تأخیری تشنج در برخی موارد کاهش معنی داری داشت. یافته ها این

تحقیق نشان داد که قرار گرفتن کوتاه مدت جنین، نوزاد و فرد بالغ در معرض میدان مغناطیسی نمی تواند بر بروز تشنج، افزایش شدت تشنج و یا ایجاد استعداد تشنج و تعداد فرزندان متولد شده، تأثیری داشته باشد (۶۵).

سلول های بنیادی به دلیل قابلیت تکثیر و تمایز به سلول های دیگر مدل خوبی برای بررسی اثرات میدان مغناطیسی کم فرکانس (Extremely low-frequency electromagnetic field یا ELF-EMF) بر سلول های بدن می باشند. بافت چربی به عنوان منبعی از سلول های بنیادی مزانشیمی شناخته می شود. در یک مطالعه تأثیر تابش با شدت های ۰/۵ و ۱ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز بر میزان تکثیر سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی انسانی با زمان های تابش ۲۰ و ۴۰ دقیقه در روز به مدت ۷ روز متوالی بررسی شد. که میزان تکثیر و بقای سلول ها در همه ی گروه های تابش به طور معنی داری بیشتر از گروه های شاهد بود و تنها گروه ۱ میلی تسلا به مدت ۴۰ دقیقه در روز، اختلاف معنی داری با گروه شاهد نداشت. نتایج مطالعه نشان داد که تابش میدان مغناطیسی با شدت های ۰/۵ و ۱ میلی تسلا با توجه به زمان تابش می تواند باعث تحریک رشد و تکثیر سلول ها شود (۶۶).

برای بررسی اثرات قرار گرفتن در معرض یک میدان الکترومغناطیسی ۱۸۰۰ مگاهرتز (EMF) بر توسعه استخوان در دوران پس از زایمان در موش صحرایی، موش های بارداری در گروه تجربی در معرض تابش برای شش، ۱۲ و ۲۴ ساعت روزانه به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. موش ها ۶۰ روز پس از زایمان ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که افزایش مدت زمان قرار گرفتن در معرض EMF در طی دوره قبل از زایمان منجر به کاهش قابل توجهی از میزان غضروف و افزایش قابل توجهی در تعداد کندروسیت و میوسیت های آپوپتوزی شد. همچنین فعالیت های کلسینیرین در بافت های استخوانی و عضلانی کاهش یافته بود. و توسعه فمور، تیبیا و اولنا به طور معنی داری تحت تاثیر قرار گرفت (۶۷).

در مطالعه ای اثر تابش میدان الکترومغناطیسی ۸۰۰ مگاهرتز (کل بدن - ۱ ساعت یا ۲ ساعت در روز) در سه فواصل مختلف (یک هفته، دو هفته و سه هفته) در تکامل قبل و بعد از تولد موش های صحرایی ارزیابی شد.

یافته ها نشان داد که تابش پیش از تولد میزان خونریزی رحمی، جنین های مرده و جنین های مرده و دوباره جذب شده را در گروه های قرار گرفتن در معرض دو و سه هفته برعکس گروه کنترل افزایش می دهد. تابش هفته اول و دوم داخل رحم موجب کاهش قابل توجه با توزیع نابرابر و نامتقارن سایت های لانه گزینی و جنین ها در گروه مواجهه به جز گروه کنترل می شود. همچنین تعدادی از ضایعات بدخیم، هماتوم و جنین های اوئیداتوس در گروه ها آزمایش بر خلاف جنین های گروه کنترل مشاهده شد. کاهش معنی داری در جنین های زنده و کاهش وزن توده جنین در روز بارداری بر خلاف گروه کنترل مشاهده شد. اثر تابش میدان الکترومغناطیسی پس از زایمان با هماتوم، احتقان، دم کوتاه، ناهنجاری و محدودیت رشد و تاخیر در برخی از شاخص های رشد همراه شد. تابش میدان الکترومغناطیسی برای دو و یا سه هفته در موشهای صحرایی باردار استرس اکسیداتیو را القاء می کند. بطور کلی نتایج نشان می دهد که قرار گرفتن در معرض EMF در طول حاملگی منجر به استرس مزمن می شود که بر پیشرفت پیش و پس از تولد تأثیرات مضر دارد. برای روشن کردن چنین اثرات مضر مطالعات بیشتر توصیه می شود (۶۸).

در بررسی های اپیدمیولوژیک اثر میدان های مغناطیسی در بالا رفتن میزان بروز برخی از سرطان ها همچون سرطان خون به خوبی نشان داده شده است. در آزمایش های گوناگون دانشمندان کوشیده اند تا به ساز و کار این اثرهای زیستی پی ببرند؛ اما داده های به دست آمده بسیار ناهمبستگی و گستره انجام این بررسی ها چه از دیدگاه فیزیکی (بزرگی میدان، بسامد، زمان میدان دهی و ...) و چه از دیدگاه زیستی (گونه یاخته، میزان تمایز و ...) پراکنده است. گرچه این پژوهش ها در یاخته های کشت شده در بیرون از بدن جاندار به انجام رسیده است، می تواند شاهی بر فرایندهای طبیعی یاخته در بدن نیز باشد. در یک تحقیق، اثرهای زیستی میدان مغناطیسی ایستای ۱۵ میلی تسلائی روی یاخته های بنیادی استرومایی مغز استخوان موش صحرایی سنجیده شد. برای این کار روش فلوسایتومتری با فلوروکروم پروپیدیوم یدید به کار گرفته شد که با تشخیص محتوای DNA یاخته ها معیاری برای پی بردن به مرحله ای که سلول در آن به سر می برد را به دست می دهد. میدان مغناطیسی به کار

گرفته شده حاصل از عبور جریان ۱۲ آمپری از سیم پیچ‌ها با بزرگی ۱۵ میلی‌تسلا اعمال شد. با آنالیز نتایج دیده شد که چرخه یاخته‌ای دگرگونی‌هایی را در مراحل گوناگون چرخه یاخته‌ایافته؛ به‌گونه‌ای که شمار یاخته‌هایی که در مرحله G0/G1 بودند افزایش معنی‌داری پیدا کرد. این افزایش شمار یاخته‌ای به دلیل افزایش در طول مرحله G0/G1 چرخه بوده است. همچنین این اثر در یاخته‌هایی که پیش از تیمار مغناطیسی در معرض پراکسید هیدروژن که از دسته مواد شیمیایی اکسیدان است، قرار گرفته بودند اثر مشابهی را نشان داد. در مرحله S از چرخه نیز در شمار یاخته‌های دو گروه از تیمار کاهش مشاهده شد. این پدیده می‌تواند در اثر آسیب ماده ژنتیکی یاخته یا اختلال در کارکرد پروتئین‌های چرخه یاخته‌ای باشد که هر دو فرایند می‌تواند آغازی بر ناهنجاری در فرایندهای طبیعی یاخته باشد. از آن‌جا که انرژی این میدان‌ها در حدی نیست که بتواند به‌طور مستقیم بر مولکول‌ها اثر گذار باشد، فرایندهای غیرمستقیم با واسطه‌های رادیکالی محتمل‌ترین مکانیسم به‌شمار می‌آید (۶۹).

در مطالعه جباری و همکاران، اثر میدان مغناطیسی $100 \mu T$ بر پارامترهای خونی از جمله کورتیزول، قند خون، هورمون‌های تری‌یدوتیرونین و تیروکسین موش صحرایی بررسی شد. گروه آزمون با میدان مغناطیسی ۱۰۰ میکروتسلا مورد تابش قرار گرفتند در حالی که گروه شاهد در میدان بدون تابش ولی با شرایط مشابه قرار گرفتند. در پایان آزمون نمونه‌های خونی موش‌ها جمع‌آوری شد. نتایج حاصل نشان داد که اختلاف معناداری در مقدار کورتیزول، مقدار قند خون و هورمون‌های تیروکسین بین دو گروه آزمون و شاهد وجود دارد. در حالی که اثر معناداری بر روی میزان هورمون تیروکسین مشاهده نشد. نتایج حاصل از این مطالعه دلالت بر کاهش سطح کورتیزول و قند خون و افزایش هورمون‌های تیروکسین ناشی از اعمال میدان مغناطیسی داشت. با توجه به اینکه کورتیزول هورمونی است که می‌تواند بر فشار و قند خون اثر گذارد، این میدان‌ها می‌توانند بر سلامتی اثر گذار باشند (۷۰).

در یک مطالعه دیگری، اثر قرار گرفتن در معرض میدان الکترومغناطیسی ۹۰۰ مگا هرتز دوره بارداری بر مورفولوژی هیپوکامپ و رفتار یادگیری در موش صحرایی بررسی شد. موش های گروه EMF در روزهای ۱۳ تا ۲۱ بارداری به مدت ۱ ساعت در روز در معرض قرار گرفتند. برای اندازه گیری میزان یادگیری و عملکرد حافظه نوزادان رت در ۳۲ روز پس از زایمان از مدل اجتنابی غیرفعال از طریق استفاده شد. همچنین بافت شناسی روی بافت های مغزی انجام شد نتایج نشان داد که استفاده از EMF 900 مگاهرتز در دوره قبل از زایمان به طور قابل توجهی رفتارهای یادگیری موشهای ماده متولد شده را تحت تاثیر قرار داده و همچنین به تغییرات هیستوپاتولوژیک در هیپوکامپ منجر می شود (۷۱).

امروزه جهان غرق در گونه های کمتر شناخته شده ای از پیام ها و سیگنال هایی است که ما آدمیان را به هم پیوند می دهد. از این رو آدمی همواره در تیررس میدان های الکتریکی، مغناطیسی و الکترومغناطیسی قرار دارد. برای بررسی اثرات میدان های مغناطیسی بر بقای سلول، یاخته های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، در حضور و نبود نیم گری از پرتو ایکس، در معرض میدان مغناطیسی ایستای ۱۲ میلی تسلائی قرار گرفتند. هنگامی که سلول ها تنها با میدان مغناطیسی ایستا تیمار شدند، تفاوت معنی داری در میزان یاخته های مرده دیده نشد. اما پس از تابش حاد با پرتو یونیزان، میدان درصد بقای سلولی را به طور معنی داری افزایش داد و مانع از آپوپتوزیس القایی حاصل از پرتو ایکس، در بخشی از یاخته ها شد. این داده ها نشان می دهند که تیمار با میدان مغناطیسی ایستا، آپوپتوزیس را سرکوب کرده و بقای سلول را در یاخته های مغز استخوان موش صحرایی ارتقا می بخشد. از این رو، میدان های مغناطیسی ممکن است با افزایش خطر گسترش تومور و جلوگیری از آپوپتوزیس، به عنوان یک عامل کمکی در جهش زایی و سرطان زایی عمل کنند (۷۲).

به دلیل اهمیت میدانهای مغناطیسی در ایجاد تغییراتی در رفتار سلولی و نیز پی بردن به مکانیزم اثر آنها تاثیر میدانهای مغناطیسی ترکیبی مستقیم DC و ELF پالسی بر روی رشد باکتری E.Coli-DH5- α بررسی شد. و در هر سری آزمایش ده عدد کووت حاوی محیط کشت تلقیح داده شده با باکتری E.Coli در دو گروه تجربی و

شاهد بررسی شدند. گروه تجربی در انکوباتور در دمای 37 ± 0.1 درجه سانتی گراد در داخل میدان مغناطیسی یکنواخت قرار گرفت. شکل موج میدان متغیر در تمام موارد، پالسی با پهنای پالس ۶ میلی ثانیه و محدوده اعمال فرکانس ها ۱۰ الی ۴۵ هرتز به فواصل ۵ هرتز و محدوده شدت میدان پالسی موثر ۲ الی ۴ میلی تسلا به فواصل ۱ میلی تسلا و میدان مغناطیسی ثابت در تمام آزمایش ها ۱ میلی تسلا و مدت زمان اعمال میدان ۶ ساعت بلا فاصله پس از شروع کشت بود. گروه شاهد در شرایط مشابه در محفظه ی آهنی و خارج میدان قرار داده شد. بررسی رشد باکتری، به روش کدورت سنجی محیط کشت ها به وسیله اسپکتروفتومتر در فواصل زمانی مشخص بود. اندازه گیری زمان تاخیر و نیز سرعت رشد در فاز لگاریتمی به عنوان شاخص های ارزیابی انتخاب گردید. یافته ها نشان داد که میدان های مغناطیسی ترکیبی DC و ELF پالسی بجز فرکانس های ۱۵، ۲۵ و ۴۰ هرتز، سرعت رشد را افزایش دادند. زمان تاخیر بجز در فرکانس های ۱۵، ۳۰ و ۴۵ هرتز تغییر کرد. در فرکانس های ۲۰ و ۳۵ هرتز میدان باعث افزایش زمان تاخیر شد و در فرکانسهای ۱۰، ۲۵ و ۴۰ هرتز زمان تاخیر کاهش می یابد و بنابراین در این محدوده از فرکانس اثر میدان بر روی زمان تاخیر در فواصل ۱۵ هرتز تکرار شد (۷۳).

با تحولات عظیم صنعتی و دگرگونی های تکنولوژی، بشر بیش از پیش در معرض انواع عوامل فیزیکی و شیمیایی قرار گرفته است. برخی از این عوامل چون میدان الکترومغناطیسی از مولفه های ثابت محیط هستند. بنابراین مشکلات روانی ناشی از کار در یکی از نیروگاههای برق شیراز کارگران در تماس با میدان های مغناطیسی و صدا به روش مقطعی- تحلیلی، ارزیابی شد، نتایج اندازه گیری میدان مغناطیسی نشان داد که محدوده ی این میدان 0.087 در تلفنخانه تا 30 میکروتسلا در ایستگاه برق متفاوت بود. همچنین تعداد قابل توجهی از کارکنان شاغل در نیروگاه که در معرض تماس با میدان مغناطیسی و سرو صدا بودند ($78/2$ ٪) به نوعی مشکوک به اختلال روانی می باشند. در این بررسی نسبت شیوع موارد مشکوک به اختلال روانی به دست آمده از مطالعات مشابه

بالا تر بود لذا لازم است برای بررسی ارتباط بین اختلالات روانی و مواجهه با میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی لازم است تحقیقات دقیق‌تر و بسیار وسیع‌تری صورت گیرد (۷۴).

اثرات مواجهه نوزادان با میدان‌های مغناطیسی بسیار کم بر میوکارد ارزیابی شد. موش‌های باردار به گروه مواجهه و گروه شم تقسیم شدند. قرار گرفتن در معرض طی بارداری (۴ ساعت/روز بمدت یک هفته) و نیز بمدت ۲۰ روز پس از زایمان صورت گرفت. در سن ۲۱ روزگی، فرزندان کشته و میوکارد مورد بررسی قرار گرفت. میوکارد موش‌های در معرض، سطح مالون دی آلدئید به طور قابل توجهی در مقایسه با موش‌های گروه شم افزایش یافت، در حالیکه فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز به طور قابل توجهی کاهش یافت. علاوه بر این، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در گروه در معرض به طور قابل توجهی افزایش یافته است میکروسکوپ الکترونی نشان دهنده دژنراسیون میتوکندری، یک سلول سارکوپلاسمی رقیق شده، ناپدید شدن یا تکه تکه شدن بیشتر میوفیبریل‌ها و تشکیل واکسن‌های مجاری پریواسکولار در گروه قرار گرفتن در معرض است. نویسندگان نتیجه می‌گیرند که قرار گرفتن در معرض میدان‌های مغناطیسی بسیار کم در زمان بارداری و نوزادان می‌تواند باعث آسیب به میوکارد نوزاد شود (۷۵).

مطالعات متعدد به وضوح نشان می‌دهد که EMF منتشر شده توسط تلفن‌های همراه می‌تواند بر طیف وسیعی از سیستم‌های بدن و عملکردها، تحت تاثیر قرار می‌گیرند. اخیرا نشان داده شده است که EMF مانع شکل‌گیری و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی در هنگام رشد جنین می‌شود و همچنین بر سلامت باروری و عصبی بزرگسالانی که تحت تاثیر قرار گرفته‌اند، اثر دارد. گزارش شده است که هنگامی که موش‌های باردار در معرض سیگنال‌های تلفن همراه قرار می‌گیرند، در فرزندان‌شان افزایش بیش‌فعالی و کاهش حافظه بروز می‌کند. علاوه بر این، آزمایش‌های عصبی نشان داد که در معرض تابش‌های روزانه امواج رادیویی کم فرکانس (تلفن همراه) قرار دارستن منجر به آسیب و اثرات ژنوتوکسیک در لوب فرونتال مغز در موش‌های صحرایی می‌شود (۷۶).

همچنین استفاده از تلفن همراه مادر در دوران بارداری ممکن است با افزایش خطر ابتلا به مشکلات رفتاری، به ویژه مشکلات بیش فعالی / عدم توجه در فرزندان همراه باشد. بر اساس این نتایج ممکن است استفاده از تلفن همراه مادر بر مشکلات رفتاری کودک تاثیر بگذارد (۷۷).

قرار گرفتن در معرض EMF بالاتر در دوران بارداری با افزایش خطر سقط جنین و آسم، چاقی در فرزندان همراه است. گزارش های علمی که اخیرا توسط دانشمندان بخش تحقیقات Kaiser Permanente منتشر شده، نشان می دهد که کودکان که در رحم مادرشان در معرض تابش های مغناطیسی بالا بودند ۶۹ درصد بیشتر از ریسک مشکلات وزن و چاقی در دوران کودکی قرار گرفتند. این گروه تحقیقاتی همچنین نشان دادند که قرار گرفتن در معرض میدان مغناطیسی بالاتر در دوران بارداری با افزایش خطر ابتلا به آسم همراه است (۷۸).

تحقیقات ارائه شده نشان داد که میدان مغناطیسی شدید را در حین بارداری خطر ابتلا به کمبود هورمونهای تیروئید در فرزندان (سطوح پایین TSH) را افزایش می دهد، که نشانگر تاثیر منفی MF بر غده هیپوفیز مغز جنین در حال توسعه است (۷۹).

میدان الکترومغناطیسی ۹۰۰ مگاهرتز قبل از زایمان بر روی جیروس دندانهای موش صحرایی بصورت هیستوپاتولوژیک مطالعه شد. میدان الکترومغناطیسی مانع تشکیل و تمایز سلول های بنیادی عصبی در جیروس دندانهای هیپوکامپ در طول رشد جنین می شود (۸۰).

میدانهای مغناطیسی از پدیدههایی است که امروزه همه جا در محیط پیرامون ما یافت می شود. سیمهای فشار قوی، دستگاههای الکتریکی که در خانه ها و محیط کار فراوان یافت می شوند، وسایل تریایی مانند قطارهای شهری و همچنین دستگاههای گوناگون تشخیصی و درمانی همچون MRI زاینده میدانهای مغناطیسی پیرامون ما هستند. میدانهای مغناطیسی می توانند اثرهای گوناگونی بر جانداران از سطح سلول تا پیکره گیاهان، جانوران و آدمی بگذارند (۶۹).

استفاده وسیع از امواج الکترومغناطیس در زندگی بشر، اهمیت تحقیقات علمی در رابطه با اثرات این امواج بر سلامت موجودات زنده را ضروری نموده است. به علت گسترگی دامنه استفاده از این امواج و نتایج ضد و نقیض ارائه شده در مطالعات مختلف، نیاز به بررسی های جامع تر در این زمینه ضروری است (۷۰). با توجه به اینکه سیستم عصبی رشد و تکامل اصلی خود را در دوران جنینی طی می کند با توجه به اهمیت موضوع و فراگیری روزافزون میدان های الکترومغناطیس، هدف این مطالعه بررسی اثر میدان مغناطیسی پری و پست ناتال بر اضطراب در موش صحرایی نر تولد یافته بالغ با مدل ماز بعلاوه مرتفع بود.

فصل دوم

اهداف

و

فرضیات

الف-هدف اصلی طرح :

تعیین اثر EMF دوران پره و پست ناتال بر اضطراب در موش های صحرایی

الف-هدف فرعی طرح :

تعیین اثر EMF دوران پره ناتال بر اضطراب موش های صحرایی تولد یافته

تعیین اثر EMF دوران پره و پست ناتال بر اضطراب موش های صحرایی تولد یافته

ج-اهداف کاربردی:

با شناخت اثرات مضر استرس می توان آگاهی عمومی را افزایش داد و به جامعه هشدار داد تا حتی الامکان از آن پرهیز نمایند

د-فرضیه های پژوهش:

EMF دوران پره یا پست ناتال ، اضطراب را در موش های تولد یافته زیاد می کند.

فصل سوم

مواد

و

روش کار

۳-۱ مواد و روش های مورد استفاده

۳-۱-۱ وسایل و مواد مورد نیاز برای اتاق حیوانات

الف) قفس پلی کربنات (ب) شیشه ابخوری (ج) پوشال تمیز (د) مواد و محلولهای لازم جهت ضدعفونی و شستشوی قفس ها، شیشه های ابخوری و اتاق حیوانات از قبیل پنبه، الکل، ساون و مواد شوینده. (ه) پلیت آماده غذای موش (و) دماسنج جهت کنترل دمای اتاق. (ز) رطوبت سنج جهت کنترل رطوبت. (ح) تایمر جهت تامین ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در اتاق حیوانات. (ط) موش: رت نر و ماده به وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم.

۳-۱-۲ وسایل و مواد مورد نیاز برای ایجاد استرس و انجام آزمون

✓ میدان الکترومغناطیسی

✓ ماز صلیبی برای انجام آزمون

۳-۲ محل و نحوه انجام آزمایش

این مطالعه تجربی در سال ۹۷-۱۳۹۶ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت. روش کار این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی، و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه بود. رت های بالغ نر نژاد ویستار از انسیتو پاستور کرج در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم خریداری شدند و در اتاق حیوانات در شرایط دوره ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰-۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند. در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذای تهیه شده از کارخانه خوراک پارس دام تهران و آب آشامیدنی شهری استفاده کردند. در این تحقیق از ۴ گروه ۵ عددی موش ماده استفاده شد. به قفس هر کدام از گروهها، ۳ موش نر بالغ به مدت ۴ شب جهت جفت گیری اضافه شد. پس از آن موش های دارای پلاک واژنی حامله تلقی شدند.

سپس به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (بارداری طبیعی)، و گروهی که به مدت ۱۰ روز از روز ۸ تا ۱۸ حاملگی هر روز، ۴ ساعت در معرض امواج الکترومغناطیسی با شدت ۰/۵ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز قرار داده شدند (EMF. پره ناتال)، و گروهی که از هفته دوم پس از تولد تا یکماهگی هر روز، ۴ ساعت در معرض امواج الکترومغناطیسی با شدت ۰/۵ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز قرار داده شدند (EMF. پست ناتال)، و گروهی که هم بصورت پره ناتال و هم پست ناتال (به مدت ۱۰ روز از روز ۸ تا ۱۸ حاملگی و سپس از هفته دوم پس از تولد تا یکماهگی هر روز، ۴ ساعت) در معرض امواج الکترومغناطیسی با شدت ۰/۵ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ هرتز قرار داده شدند.

۷۵ روز بعد از تولد ۸ سر موش نر از هر گروه بصورت تصادفی جدا شده و آزمون اضطراب روی آنها انجام شد. ۶ روز قبل از شروع آزمایش، موشها در دست گرفته شدند تا استرس آنها متعاقب در دست قرار گرفتن موقع کار کم شود برای ارزیابی اضطراب حیوان از دستگاه ماز مرتفع استفاده شد.

۳-۳ نحوه بررسی

مدل حیوانی سنجش:

برای سنجش میزان اضطراب در حیوان ها معمولا از روش ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد. ماز بعلاوه مرتفع (صلیبی) دارای چهار بازو به شکل بعلاوه می باشد. دو بازوی آن باز و دو بازوی آن بسته است. و در ارتفاع نیم متری از سطح زمین قرار دارد. ابتدا حیوان در مرکز رو به دو بازوی باز یا بسته قرار می گیرد و شروع به حرکت در بازوها می کند. افزایش تعداد ورود به بازوی باز و افزایش مدت حضور در این بازو نشان دهنده کاهش اضطراب می باشد و افزایش تعداد ورود به بازوی بسته و افزایش مدت حضور در این بازو نشان دهنده افزایش اضطراب است (۲۷).

شکل (۳-۱): دستگاه ماز مرتفع بعلاوه. و سیم پیچ ایجاد میدان مغناطیسی



۳-۴ محاسبات آماری

اطلاعات جمع آوری شده از گروه های آزمایشی مختلف، با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۹ و آنالیز واریانس یک طرفه One-Way ANOVA انجام گردید. برای این منظور اطلاعات خام هر گروه آزمایشی به صورت متوالی وارد و انحراف معیار استاندارد تعیین شد و اختلاف بین گروه ها توسط توکی به صورت مجزا تعیین گردید و $P < 0.05$ به عنوان شاخص معنی دار بودن مطرح گردید.

۳-۶ متغیرها

اضطراب: میزان ورود حیوان به بازوهای باز و بسته و مدت ماز مرتفع بعلاوه ای بمدت ۵ دقیقه می شود.
استرس میدان مغناطیسی: میدانی با شدت ۰/۵ میلی تسلا و فرکانس ۵۰ که توسط دستگاه تولید کننده امواج الکترومغناطیسی، ایجاد می شود.

۷-۳ محدودیت های اجرایی طرح وروش حل مشکلات

اثر میدان بر باروری و حفظ ان نامشخص است و لذا ممکن است انجام طرح با تاخیر و تکرار همراه باشد که در این صورت احتمالا نیاز به زمان بیشتر و تهیه غذای موش و قفس بیشتر خواهد بود.

۸-۳ ملاحظات اخلاقی

بر حسب موازین و دستورالعمل های اخلاقی وزارت متبوع، موش ها در شرایط مناسب از نظر نور و درجه حرارت در حیوانخانه دانشگاه نگه داری شده و به آب و غذا دسترسی نامحدود داشتند. و مراقبت دائمی از حیوانات به عمل آمد. در پایان حیوانات با تزریق تیوپنتون و گرفتن بیهوشی عمیق اوت شدند.

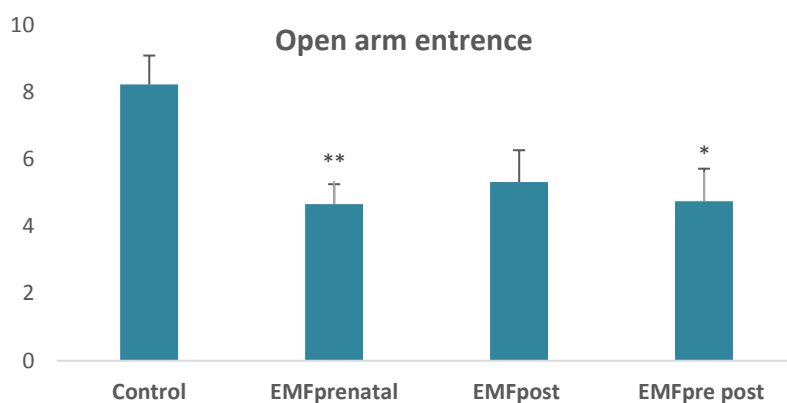
فصل چهارم

یافته ها

در این مطالعه تاثیر میدان های الکترومغناطیس، در دوران بارداری و نوزادی بر اضطراب در موشهای بالغ نر بررسی شد. نتایج حاصل از این مطالعه بصورت ۶ شکل نمایش داده شده است.

۴-۱ مقایسه تعداد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

نتایج بدست آمده نشان داد که تعداد ورود به بازوی باز در نوزادان تولد یافته نر از مادرانی که در دوران حاملگی در معرض EMF قرار داشتند نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد که این تفاوت معنی دار است ($p < 0.01$). این بدین معنی است که میدان های الکترومغناطیسی زمان جنینی می تواند میزان اضطراب را بطور قابل ملاحظه ای در فرزندان افزایش دهد. (نمودار ۱).

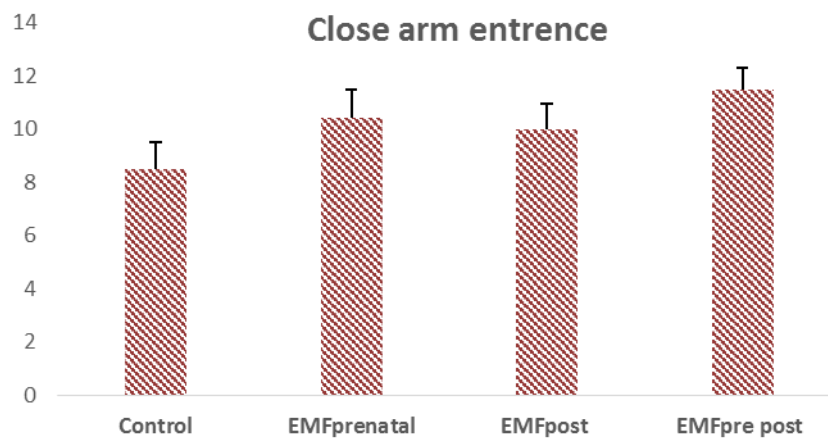


نمودار (۴-۱): مقایسه میانگین تعداد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه.

همانطوری که در نمودار نشان داده شده است، میدان های الکترومغناطیسی باعث کاهش معنی داری تعداد ورود به بازوی باز در حیوانات می شود.

۲-۴ مقایسه تعداد ورود به بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه

تعداد ورود به بازوی بسته که نشانگر فعالیت حرکتی حیوانات است. در نوزادان تولد یافته نر از مادران تحت میدان های الکترومغناطیسی با گروه کنترل تفاوت معنی داری ندارد و این بدین معنی است که میزان فعالیت حرکتی حیوانات گروه ها تقریباً یکسان است. (نمودار ۲)

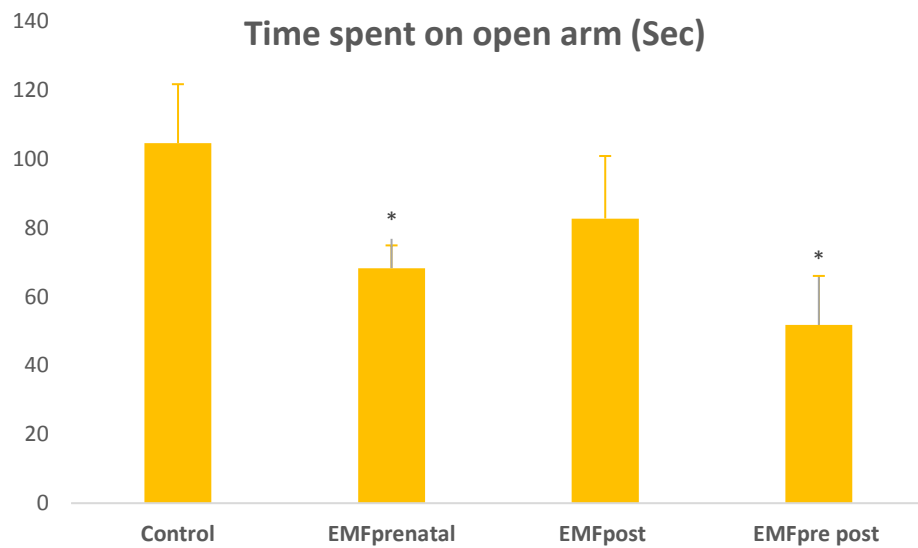


نمودار (۲-۴): مقایسه میانگین تعداد ورود به بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه.

همانطوری که در نمودار نشان داده شده است تعداد ورود به بازوی بسته تفاوت معنی داری در گروه های مورد مطالعه ندارد.

۳-۴ مقایسه مدت حضور در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

یافته ها کاهش معنی دار زمان گذرانده شده در بازوی باز را بین گروه های پری ناتال و پری و پست ناتال در معرض میدان الکترومغناطیسی نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$). کاهش معنی دار این زمان موید تاثیر میدان های الکترومغناطیسی این مراحل زندگی بر افزایش اضطراب است. (نمودار ۳).



نمودار (۳-۴): مقایسه میانگین مدت حضور در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه.

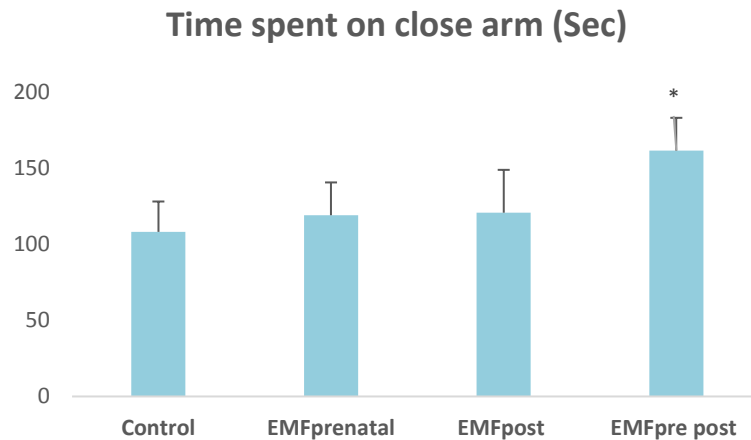
همانطوری که در نمودار نشان داده شده است میدان های الکترومغناطیسی در دوران جنینی باعث کاهش معنی دار میانگین زمان حضور در بازوی باز نسبت به گروه کنترل می شود.

۴-۴ مقایسه مدت حضور در بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه

طبق یافته ها مدت حضور در بازوی بسته در گروه های تحت میدان های الکترومغناطیسی از گروه

کنترل بیشتر است این تفاوت ها در گروه پری و پست ناتال نسبت به کنترل از نظر آماری معنی دار

است ($P < 0.05$) . (نمودار ۴).



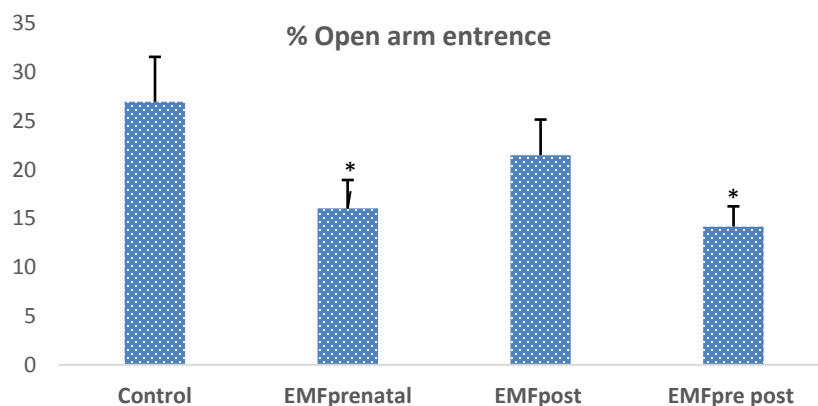
نمودار (۴-۴): مقایسه مدت حضور در بازوی بسته در گروه های مورد مطالعه.

همانطوری که در نمودار نشان داده شده است در نوزادان تولد یافته نر از مادران تحت میدان های

الکترومغناطیسی میانگین حضور در بازوی بسته نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است.

۵-۴ مقایسه درصد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

داده ها نشان داد که درصد ورود به بازوی باز در نوزادان تولد یافته نر از مادرانی که در دوران حاملگی در معرض میدان های الکترومغناطیسی قرار داشتند از گروه کنترل کمتر می باشد. که در دو گروه پریناتال و پری و پست ناتال در معرض میدان الکترومغناطیسی معنی دار ($P < 0.05$) بود. (نمودار ۵)

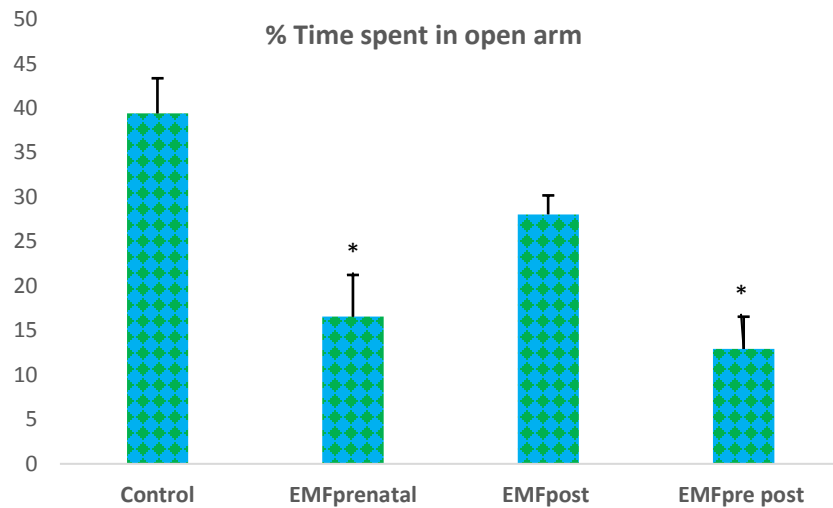


نمودار (۵-۴): مقایسه درصد میانگین تعداد ورود به بازوی باز در گروه های مورد مطالعه.

همانطوری که در نمودار نشان داده شده است میدان های الکترومغناطیسی باعث کاهش این اندیس در همه گروه های مورد مطالعه می شود.

۴-۶ مقایسه درصد حضور در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه

داده ها نشان داد که درصد ورود به بازوی باز در نوزادان تولد یافته نر از مادرانی که در دوران حاملگی در معرض میدان های الکترومغناطیسی قرار داشتند در هر سه گروه در معرض از گروه کنترل کمتر می باشد و این تفاوت ها در دو گروه پرناتال و پری و پست ناتال در معرض میدان الکترومغناطیسی معنی دار است ($P<0.05$). این کاهش معنی دار موید تاثیر میدان های الکترومغناطیسی بر افزایش اضطراب است. (نمودار ۶).



نمودار (۴-۶): مقایسه درصد میانگین ماندن در بازوی باز در گروه های مورد مطالعه.

همانطوری که در نمودار نشان داده شده است میدان الکترومغناطیسی این اندیس را در حیوانات کاهش می دهد که به نفع افزایش اضطراب است.

فصل پنجم

بحث

و

نتیجه گیری

۵-۱ بحث

میدان‌های مغناطیسی از پدیده‌هایی است که امروزه همه جا در محیط پیرامون ما یافت می‌شود. سیم‌های فشار قوی، دستگاه‌های الکتریکی که در خانه‌ها و محیط کار فراوان یافت می‌شوند، وسایل ترابری مانند قطارهای شهری و همچنین دستگاه‌های گوناگون تشخیصی و درمانی همچون MRI زاینده میدان‌های مغناطیسی پیرامون ما هستند. میدان‌های مغناطیسی می‌توانند اثرهای گوناگونی بر جانداران از سطح سلول تا پیکره گیاهان، جانوران و آدمی بگذارند (۶۹). از قرن بیستم مطالعات متعددی انجام شد تا موادی که اثرات بالقوه مفیدی برای سلامت انسان دارند را شناسایی کنند همچنین موادی را که بیماری‌زا و یا سرطان‌زا هستند را معرفی نمایند. مصرف داروها و ترکیبات مختلف در دوران حاملگی می‌تواند بسیاری از فرایندها طبیعی فیزیولوژیک را در نوزادان تولد یافته تغییر دهد. در این مطالعه اثر میدان الکترومغناطیسی، در دوره بارداری و نوزادی که سیستم عصبی در حال بیشترین رشد و تکامل خود است بر اضطراب پس از تولد مقایسه و بررسی شد. نتایج این بررسی‌ها نشان داد که نتایج ما نشان داد که تعداد ورود و زمان ماندن در بازوهای باز در نوزادان تولد یافته نر در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی دوران حاملگی یا دوره نوزادی و جنینی در معرض نسبت به گروه کنترل خود کاهش می‌یابد. همچنین زمان ماندن در بازوهای بسته گروه‌های در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی نسبت به گروه کنترل زیادتر بود و این بدین معنی است که در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی بودن جنین می‌تواند فرایند اضطراب را در زمان بزرگسالی مختل کرده و میزان آن را در شرایط اضطرابی افزایش دهد. تاثیر زمان معرض گیری EMF در دوران جنینی و نوزادی با هم از بقیه زمانها بیشتر و تاثیر زمان معرض گیری EMF در دوران نوزادی از دو گروه دیگر کمتر بود ولی تفاوت معنی داری وجود نداشت. و این بدین معنی است که اثر مضر بر فرایند اضطراب در معرض گیری EMF در دوران جنینی از زمان نوزادی بیشتر خواهد بود.

نتایج آزمون رفتاری ما هم جهت و تایید کننده برخی از تحقیقات قبلی مشابه در این زمینه است. در همین راستا مطالعات متعددی در مورد اثرات تابش مزمن میدان مغناطیسی و یا اثر استرس های مختلف دوران جنینی و یا بعد از آن بر روی رفتارهای طبیعی وجود دارد که نتایج اغلب آن مشابه یافته های ما بوده و بر نقش منفی آنها بر ساختار و عمل سیستم عصبی تاکید می کند. البته نتایج مطالعات در مورد رفتارهای مختلف حیوانات آزمایشگاهی که در معرض تابش میدان مغناطیسی بوده اند غالباً متفاوت است که در ذیل به مهم ترین آن ها اشاره می کنیم.

برای مثال در مطالعه Iturra-Mena (سال ۲۰۱۸)، اثرات فیزیولوژیک و رفتاری استرس دوران بارداری ارزیابی شد. رت ها در روزهای ۱۴ تا ۲۱ دوران بارداری تحت استرس قرار گرفتند. موش های متولد یافته در روز ۲۴ زندگی از نظر رفتارهای شبه اضطرابی و شبه افسردگی و همچنین تعاملات خود به خودی اجتماعی بررسی شدند. نتایج نشان داد که رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی، در رت های نر تحت استرس دوران بارداری در مقایسه با کنترل بطور معنی داری افزایش پیدا می کند (۵۹).

در یک مطالعه دیگر، مقدار استرس سلولی و پاسخ سلول گلايال مغز موش های صحرایی که یک روز پس از تولد بصورت حاد، در معرض EMF (یک بار به مدت ۲ ساعت با سیگنال ۱۸۰۰ مگاهرتز GSM) مواجهه شدند. بررسی گردید و مشاهده شد که در معرض یک دوز قرار گرفتن EMF نوزادان موش، اثر قابل توجهی بر فراوانی پروتئین های شوک، انتقال دهنده های گلوتامات بافت مغز ندارد و تغییری در مورفولوژی و یا توزیع سلول های میکروگلیال ایجاد نمی کند (۶۲).

در مطالعه اختری و همکاران اثرات تابش مزمن میدان مغناطیسی (به مدت ۴ هفته مداوم و متوالی شبانه روز) بر یادگیری و حافظه و رفتارهای شبه اضطرابی بررسی شد. که یافته ها تفاوت معنی داری را در توانایی یادگیری و حافظه و رفتارهای شبه اضطرابی بین موش های کنترل و در معرض میدان نشان نداد (۶۳). در مطالعه دیگری جدیدی اثر میدان مغناطیسی کوتاه مدت با شدت های ۲ و ۸ میلی تسلا بر تثبیت حافظه فضایی در موش بزرگ آزمایشگاهی آزمایش کرد. حیواناتی که در معرض تابش اشعه با شدت ۸ میلی

تسلا قرار گرفته بودند در مقایسه با گروه کنترل، به طور واضحی مدت زمان کمتری در منطقه سکوگذرانده و دارای الگوی شنای متفاوتی بودند و تمایل زیادی برای یافتن سکو از خود نشان ندادند. این پژوهش نشان داد که میدان مغناطیسی می تواند موجب اختلال در عملکرد مرحله تثبیت حافظه فضایی شود (۶۱).

در یک تحقیق دیگر اثر EMF با فرکانس پایین به طور مداوم در طول دوره شش هفته بر روی رفتار شناختی و مرتبط با اضطراب موش ها، بررسی شد. که معرض گیری EMF اثر معنی داری بر رفتار های ثبت شده نداشت (۶۴).

میدان های مغناطیسی قادرند بر تشنج مؤثر باشند. در مطالعه کیانی و همکاران اثرات میدان مغناطیسی حاصل از جریان الکتریکی متناوب در دوره جنینی و نوزادی بر حملات تشنجی ناشی از پنتیلن تترازول بررسی شد. دوره تأخیر در شروع تشنج در گروه های آزمون کاهش معنی داری داشت ولی میدان مغناطیسی بر سایر پارامترهای تشنج تأثیری نداشت (۶۵).

در یک مطالعه دیگری، اثر قرار گرفتن در معرض میدان الکترومغناطیسی ۹۰۰ مگا هرتز دوره بارداری بر مورفولوژی هیپوکامپ و رفتار یادگیری در موش های صحرایی بررسی شد. نتایج نشان داد که استفاده از EMF در دوره قبل از زایمان به طور قابل توجهی رفتارهای یادگیری موشهای ماده متولد شده را تحت تاثیر قرار داده و همچنین به تغییرات هیستوپاتولوژیک در هیپوکامپ منجر می شود (۷۱).

همچنین Lemair ابراز کرده است که اگرچه تکامل مغز قبل از تولد بیشتر به پس زمینه های ژنتیکی متکی است، اما نتایج مطالعات نشان می دهد محیط جنینی هم می تواند اثرات عمیق بر روی تکامل و بلوغ مغزی داشته باشد. تشکیلات هیپوکامپ نسبت به اثرات گلوکوکورتیکوئید های غده فوق کلیه حساس است و زمانی که استرس تکرار شود سیستم مذکور دچار اختلال می شوند (۸۱). بطوری که منجر به تخریب زیر واحدهای NR2B و NR1 گیرنده های NMDA پس سیناپسی و در نتیجه باعث تضعیف LTP در تشکیلات هیپوکامپ می شود (۸۲). همچنین در موش هایی که در دوران جنینی در معرض ازارهای مختلف قرار گرفته اند بیان گیرنده های گلوکوکورتیکوئید در ناحیه آمیگدال کاهش می یابد (۸۳). بعلاوه شواهد نشان داده که

ارتباط معنی داری بین سطح استرس دوران جنینی و عملکرد مغز وجود دارد. کودکانی که در زمان جنینی از مادران در معرض سطوح بالای استرس بدنیا آمده اند دچار اختلالاتی مانند اضطراب و افسردگی، همراه با پیامدهای منفی رشد ذهنی، عملکرد پایین حافظه کاری مرتبط با بینایی، ناسازگاری و مشکلات درونی، ضریب هوشی پایین تر و کاهش ضریب هوشی کلامی و توانایی های زبان شده اند (۸۴). با این مطالعات روشن شده که استرس دوران جنینی باعث کاهش تعداد سلول های گلیال در لایه هرمی ناحیه هیپوکامپ و افزایش رفتار شبه افسردگی و کاهش حافظه فرزندان می شود که می تواند وابسته به جنس بروز یابد (۸۵).

مکانیسم های احتمالی اثرگذاری EMF بر اضطراب:

۱. ناپایداری و آسیب کروموزومی پس از رویارویی با میدان های الکترومغناطیسی

بسیاری مطالعات نشان می دهند که رویارویی با میدان های الکترومغناطیسی ناپایداری ژنوم را سبب می شوند. ناپایداری کروموزومی سبب ایجاد خطا در جدایی ژن های ال و ایجاد سلولهای نکروتیک و آپوپتوتیک در مغز و سلول های عصبی می گردد. جهش های ژنی در سلول های بنیادین عصبی و اجداد آنها، تعداد آنها را در مراحل مختلف رشد و نمو بافت عصبی کاهش می دهد و این جهش ها نقش مهمی را در برنامه ریزی عملکرد مغز بازی می کنند (۴۸). نتایج حاصل از تاثیر این امواج بر روی فعالیت های مغز از جمله کاهش حساسیت به محرک های حسی، تغییر در فعالیت بیوالکتریکی مغز و اختلال در پروسه های رفتاری و نیز ذخیره اطلاعات و کسب مهارت دارد (۴۲). میدان های الکترومغناطیسی ممکن است باعث اختلال سیگنال های انتقالی در غشاء سلولی (یون کلسیم)، اختلال در بیان ژنتیکی، مهار تکثیر سلولی، اختلال در ارتباطات بین سلولی، جهش ژنتیکی، تغییرات سیستم ایمنی و سیستم عصبی-هورمونی شوند که در نهایت منجر به بیماری های عصبی می شوند (۴۳). احتمالاً این میدانها می توانند باعث تولید انواع رادیکال های آزاد در بدن شوند. این رادیکال ها با پراکسید کردن اسیدهای چرب می توانند غشاءهای سلولی را تخریب و سبب رهایش آنزیم ها از بافت ها گردند (۴۹-۵۱).

۲. تغییر در محور HPA:

یکی از ویژگی های پاسخ به استرس فعال شدن محور HPA است که در نتیجه آن سطح پلاسمایی گلوکوکورتیکوئید افزایش می یابد. مطالعات نشان داده اند که EMF می تواند محور HPA را تحت تأثیر قرار دهد که در نتیجه باعث اختلال در سیستم های دفاعی بدن و حتی توانایی ترمیم سلول های آسیب دیده خواهد شد (۸۶). مطالعات نشان داده که گلوکوکورتیکوئیدها برنامه نویسی بافتی را در دوران جنینی در سطوح سلولی و ملکولی تنظیم می کنند. این تنظیم از طریق تغییر در عملکرد بیان سلول با واسطه تغییر در بیان گیرنده، آنزیم ها، کانال های یونی و حمل نقل اعمال می شود و گاه این تنظیم در رشد جنین تأثیرات منفی بجا می گذارد. رابطه خطی مثبتی از غلظت گلوکوکورتیکوئید ها بین جنین و مادر باردار وجود دارد. استرس بیش از حد در زنان باردار می تواند منجر به افزایش سطح گلوکوکورتیکوئید ها در جنین شود. در دراز مدت قرارگرفتن در معرض بالای گلوکوکورتیکوئیدها در قبل از تولد می تواند سیستم غدد درون ریز از جمله هورمون های رشد وهمینطور محور HPA را باز آرایی کند که این تغییرات به ایجاد بیماری های نوروپاتولوژیک در بزرگسالی کمک می کند (۳۵). نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئید ها بر رشد و بلوغ سلول های مغز بویژه ناحیه هیپوکامپ، از طریق فعال شدن گیرنده های خود اثر می گذارند. افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در جنینی موجب آشفتگی در تکامل طبیعی مغز از طریق مکانیسم های متعدد شده و به آسیب پذیری آن کمک می کند با تزریق طولانی مدت و کوتاه مدت کورتیکوسترون رفتار های شبه افسردگی در موش ها مشاهده شده است (۸۷).

تولد نوروں ها و مهاجرت آنها به موقعیت مخصوص در مغز و تثبیت آنها و برقراری اتصالات سیناپسی به طور مشخص در دوران جنینی اتفاق می افتد. استرس های محیطی در طی حاملگی می تواند یک فشار زیاد بر تکامل مغز اعمال کند و بدین وسیله به طور چشمگیری در ایجاد بیماری های دوران بعدی زندگی موثر باشد.

افزایش طولانی مدت کورتیزول پلاسمای جنینی وابسته است با تصلب شرائین، نقص ایمنی، اضطراب و اختلالات شناختی و همینطور افزایش سطح کلسترول و ایجاد دیابت در دوران بزرگسالی. همینطور ممکن است

در سطح سیستم عصبی مرکزی، تغییراتی را بر روند رشد و توسعه هیپوکامپ داشته باشد. طبق مطالعات استرس مادری به تغییرات قلبی-عروقی و آندوکرینی سنگین و متعدد در مادر منجر می شود. این تغییرات شامل افزایش غلظت ACTH پلاسما، بتآندورفین و گلوکوکورتیکوئید و کاتکول آمین ها می باشد. افزایش غلظت کاتکول آمین مادری منجر به انقباض رگ های خونی جفت می گردد و ممکن است به هیپوکسی جنین منجر شود (۳۵). گلوکوکورتیکوئیدها عامل مهمی برای ایجاد اثرات مضر بر عملکرد HPA و رفتارهای بعد از تولد اند. در موشهایی که استرس پیش از تولد دیده اند به علت کاهش رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی و اوپیوئیدی، فیدبک مهاری هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین تضعیف شده و سطح کورتیکوسترون پلاسمایی بالا می رود، از این رو در سازش با محیط جدید خود ضعف نشان می دهند (۳۵). نورو ن های مغزی جنین در معرض، دچار تغییرات نوروتوکسیک می شوند. مثلاً نورو ن های هسته پاراونتریکولار در این گروه کوتاه ترند (۳۵). هورمون های استرس متابولیسم را افزایش داده و میزان مواد غذایی در دسترس جنین را کم می کنند که این خود می تواند دلیلی بر کاهش تکوین جنین این مادران باشد (۳۶). محققان بر این باورند که افزایش کورتیکوسترون در اثر استرس در موش های بارداری سبب بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی عصبی موش شده، این عقب ماندگی رشدی در نواحی مختلف از جمله دستگاه لیمبیک گزارش شده است (۳۷). هرگونه افزایش در سطح کورتیکوسترون پلاسمای خون مادر می تواند باعث افزایش بیشتر سطح این هورمون در جنین شود. از آنجا که این هورمون دارای اثرات بسیار گسترده در تکثیر و مهاجرت سلول است، افزایش بیش از حد آن سبب تکثیر بیش از حد سلول ها و اختلال رشد آنها و نیز به تاخیر افتادن مهاجرت سلول ها در طی تکامل جنین می گردد (۳۵). همچنین می تواند باعث کاهش ارتباطات طبیعی، سائز هیپوکامپ و عملکرد شناختی آن شود. بیان BDNF در طی دو هفته اول از دوره جنینی در موش فعال و ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تولد به بالاترین سطح خود در هیپوکامپ می رسد. BDNF حیات نورو ن ها را از طریق اتصال به گیرنده TrKB افزایش می دهد ولی استرس دوران جنینی الگوی ارتباطی این مسیر سیگنالینگ را تغییر می دهد (۴۱).

۳. همچنین EMF و هر استرس دیگری موجب کاهش ذخیره مغزی در طول دوره تکامل و کاهش آن در طی زندگی می شود. افراد عادی ذخیره مغزی خود را با بالا رفتن سن به تدریج و بدون تظاهرات بالینی از دست می دهند و افراد مبتلا به عوامل آسیب زای دوران جنینی خاص مانند انواع استرس ها از جمله میدان های مغناطیسی، بی حرکتی، آلودگی صوتی، استرس مزاحم و... از میزان بالایی از کاهش ذخیره مغزی رنج می برند (۸۸). که این کاهش باعث آسیب پذیری بیشتری شده و راه را برای اختلالات اضطرابی در مراحل بعدی زندگی هموار می کند.

۵-۲ نتیجه گیری

بطور خلاصه اینکه، در مطالعه حاضر مشخص گردید در معرض میدان های الکترومغناطیسی قرارگیری جنین احتمالا از طریق تاثیر منفی بر روند ساختمان و عملکرد سیستم عصبی بویژه مراکز شناختی مغز مانند هیپوکامپ و آمیگدال می تواند اثرات مضر داشته و موجب افزایش رفتار اضطرابی در متولدین نر گردد. و احتمالا ممکن است همین اثر هم در مورد انسان صادق باشد که نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. امروزه امواج الکترومغناطیس در درجات مختلف ما را احاطه کرده اند و رهایی از آن امکان پذیر نمی باشد، لذا رعایت بیشتر بهداشت جسمی و روحی به خصوص در مراحل حساس زندگی نظیر دوران بارداری و نیز استفاده از روش های تعدیل و نیز حضور کمتر در مکانهای حاوی میدان های الکترومغناطیسی توصیه می شود.

۵-۳ پیشنهادات

۱. مطالعات بیشتر در جهت شناخت مکانیسم زیربنایی اثرات میدان های الکترومغناطیسی دوران جنینی در ایجاد بیماری های اضطرابی صورت گیرد.
۲. مطالعات بیشتر در جهت بررسی راهکارهای کاهش اثرات میدان های الکترومغناطیسی بر بدن صورت گیرد.
۳. مطالعات بیشتر در جهت بررسی نحوه اثر آن در درازمدت و نیز چندین نسل متوالی با بهره گیری از مدل های حیوانی صورت گیرد.

فصل ششم

منابع

1. Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic: Guilford Publications; January 28, 2013.
2. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 15th, 2013.
3. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *The Psychiatric clinics of North America*. 2009; 32(3):549-75.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005; 62(6):593-602.
5. Rubio G, Lopez-Ibor JJ, Jr. What can be learnt from the natural history of anxiety disorders? *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2007; 22(2):80-6.
6. Bystritsky A, Khalsa SS, Cameron ME, Schiffman J. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38(1):30-57.
7. Roy-Byrne P, Craske MG, Sullivan G, Rose RD, Edlund MJ, Lang AJ, et al. Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010; 303(19):1921-8.
8. Sapolsky RM. Stress hormones: good and bad. *Neurobiology of disease*. 2000; 7(5):540-2.
9. Lauralee S. Human physiology: From cells to systems. Thomson/Brooks/Cole Ed Fifth Edition Australia. 2004:78.
10. Koob GF. A Role for Brain Stress Systems in Addiction. *Neuron*. 2008; 59(1):11-34.
11. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *The European journal of neuroscience*. 2004; 19(7):1863-74.
12. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European journal of pharmacology*. 2003; 463(1-3):235-72.
13. V DC, YX, M BK, A DT. Effects of Chronic Oestrogen Replacement on Stress-Induced Activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Control Pathways. *Journal of Neuroendocrinology*. 2000; 12(8):784-94.
14. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of physiology*. 2006; 572(Pt 1):31-44.
15. de la Baume S, Patey G, Marçais H, Protais P, Costentin J, Schwartz J-C. Changes in dopamine receptors in mouse striatum following morphine treatments. *Life Sciences*. 1979; 24(25):2333-42.
16. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1186:190-222.

17. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Molecular psychiatry*. 2010; 15(3):237-49.
18. Manns JR, Eichenbaum H. Evolution of declarative memory. *Hippocampus*. 2006; 16(9):795-808.
19. Adersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jager AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of ethnopharmacology*. 2006; 104(3):418-22.
20. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006; 16(3):239-49.
21. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural pharmacology*. 2007; 18(5-6):391-418.
22. Zhang Y-M, Yang Q, Xu C-T, Li K-S, Li W-Q. Effects of phenytoin on morphology and structure of hippocampal CA3 pyramidal neurons of rats in chronic stress. *Acta Pharmacol Sin*. 2003; 24(5):403-7.
23. Alzoubi KH, Abdul-Razzak KK, Khabour OF, Al-Tuweiq GM, Alzubi MA, Alkadhi KA. Adverse effect of combination of chronic psychosocial stress and high fat diet on hippocampus-dependent memory in rats. *Behavioural brain research*. 2009; 204(1):117-23.
24. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*. 2007; 87(3):873-904.
25. Boersma GJ, Tamashiro KL. Individual differences in the effects of prenatal stress exposure in rodents. *Neurobiology of Stress*. 2015; 1:100-8.
26. Pitkanen A, Pikkarainen M, Nurminen N, Ylinen A. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 911:369-91.
27. Sah A, Schmuckermair C, Sartori SB, Gaburro S, Kandasamy M, Irschick R, et al. Anxiety-rather than depression-like behavior is associated with adult neurogenesis in a female mouse model of higher trait anxiety- and comorbid depression-like behavior. *Translational Psychiatry*. 2012; 2(10):e171.
28. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biological psychiatry*. 2003; 54(3):200-7.
29. Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009; 33(6):773-83.
30. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of neuroscience*. 2007; 27(11):2781-7.
31. Hirst JJ, Walker DW, Yawno T, Palliser HK. Stress in pregnancy: a role for neuroactive steroids in protecting the fetal and neonatal brain. *Developmental neuroscience*. 2009; 31(5):363-77.

32. Brown ES, D JW, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, et al. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biological psychiatry*. 2004; 55(5):538-45.
33. Bercum FM, Rodgers KM, Benison AM, Smith ZZ, Taylor J, Kornreich E, et al. Maternal Stress Combined with Terbutaline Leads to Comorbid Autistic-Like Behavior and Epilepsy in a Rat Model. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015; 35(48):15894-902.
34. Markham JA, Koenig JI. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology*. 2011; 214(1):89-106.
35. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001; 30(3):695-728; vii-viii.
36. Ramazani M, Ameli H, Hakimi Gilani V, Bahadoran H, Sahraei H. Reduction of cell size in amygdaloid complex of the Wistar rat embryos after oral morphine consumption. *Physiology and Pharmacology*. 2010; 14(2):181-90.
37. Zouikr I, Bartholomeusz MD, Hodgson DM. Early life programming of pain: focus on neuroimmune to endocrine communication. *Journal of Translational Medicine*. 2016; 14:123.
38. Pawluski JL, Valenca A, Santos AI, Costa-Nunes JP, Steinbusch HW, Strekalova T. Pregnancy or stress decrease complexity of CA3 pyramidal neurons in the hippocampus of adult female rats. *Neuroscience*. 2012; 227:201-10.
39. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2004; 22(3):123-31.
40. Fuchikami M, Morinobu S, Kurata A, Yamamoto S, Yamawaki S. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009; 12(1):73-82.
41. Kawamura T, Chen J, Takahashi T, Ichitani Y, Nakahara D. Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain. *Neuroreport*. 2006; 17(14):1515-8.
42. Graham C, Cook MR, Cohen HD, Riffle DW, Hoffman S, Gerkovich MM. Human exposure to 60-Hz magnetic fields: neurophysiological effects. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1999; 33(2):169-75.
43. Hartikka H, Heinavaara S, Mantyla R, Kahara V, Kurttio P, Auvinen A. Mobile phone use and location of glioma: a case-case analysis. *Bioelectromagnetics*. 2009; 30(3):176-82.
44. McKay BE, Persinger MA, Koren SA. Exposure to a theta-burst patterned magnetic field impairs memory acquisition and consolidation for contextual but not discrete conditioned fear in rats. *Neuroscience letters*. 2000; 292(2):99-102.
45. Dimberg Y. Neurochemical effects of a 20 kHz magnetic field on the central nervous system in prenatally exposed mice. *Bioelectromagnetics*. 1995; 16(4):263-7.
46. McKay BE, St-Pierre LS, Persinger MA. Radial maze proficiency of adult Wistar rats given prenatal complex magnetic field treatments. *Developmental psychobiology*. 2003; 42(1):1-8.

47. Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2008; 37(2):329-40.
48. Osorio MJ, Rowitch DH, Tesar P, Wernig M, Windrem MS, Goldman SA. Stem cell-based treatment of Pelizaeus Merzbacher disease. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2017; 35(2):311-5.
49. Tabassum I, Siddiqui ZN, Rizvi SJ. Effects of *Ocimum sanctum* and *Camellia sinensis* on stress-induced anxiety and depression in male albino *Rattus norvegicus*. *Indian Journal of Pharmacology*. 2010; 42(5):283-8.
50. Davydov VV, Shvets VN. Different changes in the cytosole creatine kinase isoenzymes from heart of adult and old rats during stress. *Experimental gerontology*. 1999; 34(7):885-8.
51. Ushio F, Asano K, Satoh K, Hisamitsu T. Influence of quercetin on oxidative stress in mouse eyeball. *Journal of the Eye*. 2001; 18(4):551-6.
52. Weissman BA, Sottas CM, Zhou P, Iadecola C, Hardy MP. Testosterone production in mice lacking inducible nitric oxide synthase expression is sensitive to restraint stress. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007; 292(2):E615-20.
53. Liu RJ, Aghajanian GK. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(1):359-64.
54. Yildiz A, Hayirli A, Okumus Z, Kaynar O, Kisa F. Physiological profile of juvenile rats: effects of cage size and cage density. *Lab animal*. 2007; 36(2):28-38.
55. Miyashita T, Yamaguchi T, Motoyama K, Unno K, Nakano Y, Shimoi K. Social stress increases biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in mouse urine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 349(2):775-80.
56. Gagrin R, Cohen E, Shavit Y. Prenatal exposure to morphine alters analgesic responses and preference for sweet solutions in adult rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1996; 55(4):629-34.
57. Schneider LS. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. *Clinics in geriatric medicine*. 2001; 17(2):337-58.
58. Sadaghiani MM, Saboory E. prenatal stress potentiates pilocarpine-induced epileptic behaviors in infant rats both time and sex dependently. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2010; 18(3):166-70.
59. Iturra-Mena AM, Arriagada-Solimano M, Luttecke-Anders A, Dagnino-Subiabre A. Effects of prenatal stress on anxiety- and depressive-like behaviours are sex-specific in prepubertal rats. *J Neuroendocrinol*. 2018;30(7):e12609.
- 60- Jadidi M, Firoozabadi S, Vafaei A. The Effect of Short Time 7.5 mT Magnetic Field on Spatial Learning in Mice. *RJMS*. 2006; 13 (51):67-76
- 61-Jadidi M, Firoozabadi S M, Taherian A A, Sajadi A A. The effect of 2 and 8 MT magnetic field on rat spatial memory consolidation. *Feyz*. 2008; 12 (1):15-20

- 62- Watilliaux A, Edeline JM, Lévêque P, Jay TM, Mallat M. Effect of exposure to 1,800 MHz electromagnetic fields on heat shock proteins and glial cells in the brain of developing rats. *Neurotox Res.* 2011 Aug; 20(2):109-19.
- 63- Akhtary Z, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Jadidi M. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on learning and memory and anxiety-like behaviors in rats. *Koomesh.* 2011; 12 (4) :435-446
- 64- Burman O, Marsella G, Di Clemente A, Cervo L The effect of exposure to low frequency electromagnetic fields (EMF) as an integral part of the housing system on anxiety-related behaviour, cognition and welfare in two strains of laboratory mouse. *PLoS ONE.* 2018; 13(5): e0197054.
- 65- Kiani M, Moghimi A, Moghimiyan M, Fereydouni M. The effect of alternative current (magnetic field) on the Pentylene-tetrazol-induced epileptiform seizures in wistar rats. *Horizon Med Sci.* 2005; 11 (2):5-12.
- 67- Erkut A, Tumkaya L, Balik MS, Kalkan Y, Guvercin Y, Yilmaz A, et al . The effect of prenatal exposure to 1800 MHz electromagnetic field on calcineurin and bone development in rats. *Acta Cir. Bras.* 2016; 31(2):4-83.
- 68- Ali SH. Alchalabi et al. Different periods of intrauterine exposure to electromagnetic field *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016; 5(1): 14–23.
- 69- Sabet Sarvestani A, Abdolmaleki P, Mowla S J, Ghanati F, Tavassoli Z, Heshmati E. Study the effects of static magnetic field on cell cycle progression in mesenchymal bone marrow stem cells of rat. *MJMS.* 2009; 11:9-18
- 70- Jabbari Vesal N, Rostampour N, Abbasali Pourkabar R, Nikzad S. Investigating the Effect of Magnetic Field on Cortisol, Blood Sugar, Triiodothyronine and Thyroxin Hormones in Rat . *Psj.* 2018; 16 (3):67-74
- 71- Odacı et al. Effects of 900 Megahertz EMF in the prenatal period on hippocampus and learning behavior. *NeuroQuantology.* 2013 December ;(11)4: 582-590.
- 72- Sabet1A, Abdolmaleki P, Mowla SJ, Ghanati F. Studying the Effect of Static Magnetic Field on Induced Apoptosis in Mesenchymal Bone Marrow Stem Cells of Rat.** *Empirical Journal of Animal Biology.* 2013 autumn; 193:2: 11-39.
- 73- Poorhashem SM, Falahati SA, Jalali B, Bitaraf M. Effects of extremely low frequency (ELF) pulse and DC magnetic fields on the growth of E.coli. *MEDICAL SCIENCES.* 2010; 20 (1):16-21
- 74- Zamanian Z, khajenasir F, Gharepoor S, Dehghany M. Effects of magnetic field on mental health staff employed in gas power plant, Shiraz, 2008 ioh. *Iran Occupational Health Journal .* 2010, 7(3): 28-34.
- 75- Tayefi H, Kiray A, Kiray M, Ergur BU, Bagriyanik HA, Pekcetin C, Fidan M, Ozogul C. The effects of prenatal and neonatal exposure to electromagnetic fields on infant rat myocardium. *Arch Med Sci* 2010; 6 (6): 837-842.
- 76- Kaplan S, Deniz OG, Önger ME, Türkmen AP, Yurt KK, Aydın I, Altunkaynak BZ, Davis D. Electromagnetic field and brain development. *J Chem Neuroanat.* 2016 Sep; 75(Pt B):52-61.

- 77- Birks L, Guxens M, Papadopoulou E, Alexander J, Ballester F, Estarlich M. Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts. *Environ Int.* 2017 Jul; 104: 122-131.
- 78- De-Kun Li, Hong Chen, Jeannette R. Ferber, Roxana Odouli, and Charles Quesenberry . Exposure to Magnetic Field Non-Ionizing Radiation and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study .*Sci Rep.* 2017; 7: 17541.
- 79- Anselmo CW, Pereira PB, Catanho MT, Medeiros MC Effects of the electromagnetic field, 60 Hz, 3 microT, on the hormonal and metabolic regulation of undernourished pregnant rats. *Braz J Biol.* 2009 May; 69(2):397-404.
- 80- Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res.* 2008 Oct 31; 1238:224-9.
81. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000; 97(20):11032-7.
82. Son GH, Geum D, Chung S, Kim EJ, Jo JH, Kim CM, et al. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience.* 2006;26(12):3309-18.
83. Lee EJ, Son GH, Chung S, Lee S, Kim J, Choi S, et al. Impairment of fear memory consolidation in maternally stressed male mouse offspring: evidence for nongenomic glucocorticoid action on the amygdala. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2011;31(19):7131-40.
84. van Os J, Selten JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science.* 1998; 172:324-6.
85. Marco EM, Valero M, de la Serna O, Aisa B, Borcel E, Ramirez MJ, et al. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology.* 2013; 68:223-31.
86. Kolber BJ, Boyle MP, Wiczorek L, Kelley CL, Onwuzurike CC, Nettles SA, et al. Transient early-life forebrain corticotropin-releasing hormone elevation causes long-lasting anxiogenic and despair-like changes in mice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2010;30(7):2571-81.
87. Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochemistry international.* 2011; 59(2):138-49.
88. Huang D, Cai Z, Xiao M. Alzheimer's Disease and Prenatal Maternal Stress. *Aging and neurodegeneration.* 2014;2(1):1-5.



Qazvin University of Medical Sciences & Health Services

Medical School

Thesis for obtaining a doctoral degree

Title

**Assessment of anxiety in rats that received EMF pre and postnatal
period**

Supervisor

Dr. Mohammad Sofiabadi

Consultant professors

Dr. Mohammad Hossein Esmaeili

Writing

Abdolraouf Salehipour

2019

Assessment of anxiety in male rats that received EMF pre and postnatal period

ABSTRACT

Background and Objectives: Environmental bad conditions during embryonic and neonate development can have adverse effects on the structure and functioning of the nervous system. In this experimental study, the effect of Electromagnetic Field, during embryonic and neonate period on the anxiety level of adult male rats was investigated with plus maze model.

Materials and Methods: In this study, 4 groups of Wistar pregnant were included: control group that had normal pregnancy and the 3 treatment groups receiving 1. EMF from the 8-18th day of pregnancy (4 hours with an intensity of 0.5 mT, 50 Hz), 2. Exposure to electromagnetic field from the 7-40th day after birthing, and 3. Pre and post natal exposure to electromagnetic field. Then, the anxiety level in the male offspring of the animals was evaluated 2 months after birth by using the elevated plus maze.

Results: The data showed that the average percentage of open arms and the duration of their presence in newborns from mothers who were exposed to electromagnetic waves during pregnancy or both in pregnancy and neonate were proportions significantly decreased compared to control group and the duration of the presence of the closed arm increased ($P < 0.05$). There was no difference between the group that was exposed to the electromagnetic field only as a perinatal one, with a group that received both electromagnetic and electromagnetic waves during pregnancy and neonates.

Conclusion: According to these findings, the exposure of electromagnetic waves, especially during embryonic development, can increase the anxiety disorders in adulthood, and the probability of embryonic EMF may have similar effects on humans, which requires further studies in this regard.

Keywords: Electromagnetic field, prenatal period, postnatal period, Anxiety, Rat.